

### **III PRIEDAS**

#### **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

Pastaba. Ši PCS, ženklinimo ir pakuotės lapelio versija galioja iki Europos Komisijos Sprendimo priėmimo.

Po Europos Komisijos sprendimo šalies narės kompetentinga institucija, kartu su referencine šalimi, atnaujins informaciją apie vaistinį preparatą, kaip bus reikalaujama. Dėl to šis PCS, ženklinimas ir pakuotės lapelis nebūtinai atitinka galiojančius šiuo metu.

## **PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kietosios kapsulės

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg flukonazolo.

Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 149,12 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

150 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas ir dangtelis yra žalsvai melsvas, juodu rašalu atspausdinta „Pfizer“ ir kodas „FLU-150“. Kapsulė yra 1 dydžio.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Diflucan skiriamas suaugusiems žmonėms, juo gydomos toliau išvardytos grybelių sukeltos infekcinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

- Ūminė makšties kandidozė, jeigu netinka lokalus gydymas.
- *Kandidozinis balanitas*, jeigu netinka lokalus gydymas.

Gydymą galima pradėti dar neturint pasėlio ar kitokių laboratorinių tyrimų rezultatų, tačiau juos gavus, antiinfekcinį gydymą reikia tinkamai koreguoti.

Būtina atsižvelgti į oficialias vietines priešgrybelinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

#### Suaugę žmonės

Vienkartinė dozė 150 mg.

#### Specialių grupių pacientai

#### *Senyvi žmonės*

Pacientus, kurių inkstų funkcija nesutrikusi, galima gydyti įprastine suaugusių žmonių doze.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Daugiausia flukonazolas išsiskiria su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu. Jei gydoma vienkartinė doze, jos keisti nereikia.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie ligonius, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug, todėl flukonazolą tokiems ligoniams reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Vaikams

Vaikų lyties organų kandidozės gydymo saugumas ir veiksmingumas neištyrtas.

Šiuo metu turimi saugumo duomenys aprašyti 4.8 skyriuje. Jei Diflucan būtina gydyti 12-17 paauglių lyties organų kandidozę, dozuoti reikia taip, kaip ir suaugusiems žmonėms.

#### Vartojimo metodas

Kapsules būtina nuryti sveikas, į valgymo laiką atsižvelgti nereikia.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai, susijusiems azolo dariniams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Atsižvelgiant į kartotinių dozių sąveikos tyrimo metu gautus duomenis, draudžiama kartu vartoti terfenidino bei kartotines 400 mg ar didesnes Diflucan paros dozes. Diflucan gydomiems ligoniams draudžiama vartoti kitų QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų bei preparatų, kurių metabolizme dalyvauja fermentas P450 (CYP) 3A4, pvz., cisaprido, astemizolo, pimozido, kvinidino ir eritromicino (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Inkstų sistema

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistema

Buvo retų su Diflucan vartojimu susijusių sunkaus toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną, atvejų, dažniausiai pacientams, kurie sirgo ir kitomis sunkiomis ligomis. Akivaizdaus ryšio tarp toksinio su Diflucan vartojimu susijusio poveikio kepenims ir flukonazolo paros dozės, gydymo trukmės, paciento lyties ar amžiaus nenustatyta. Nutraukus gydymą, toksinis flukonazolo poveikis kepenims paprastai išnyksta.

Ligonius, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys gydymo flukonazolu metu tampa nenormalūs, būtina atidžiai stebėti, nes gali pasireikšti sunkesnis kepenų sutrikimas.

Pacientas turi žinoti galimus sunkaus poveikio kepenims simptomus (tokie simptomai yra sunki astenija, anoreksija, nuolatinis pykinimas, vėmimas ir gelta). Jei jų atsiranda, pacientas privalo nedelsdamas nutraukti flukonazolo vartojimą ir kreiptis į gydytoją.

#### Širdies ir kraujagyslių sistema

Kai kurių azolų, įskaitant flukonazolą, vartojimas buvo susijęs su QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje. Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje Diflucan gydytiems pacientams buvo labai retų QT intervalo pailgėjimo bei *torsades de pointes* atvejų. Tokių sutrikimų atsirado sunkiai sergantiems pacientams, kurie turėjo daug rizikos veiksnių, įskaitant širdies struktūrą pažeidžiančias ligas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą bei kitų vaistinių preparatų, kurie galėjo lemti minėtus sutrikimus, vartojimą.

Diflucan būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra minėta širdies ritmo sutrikimą sukelti galinti būklė. Negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą ir yra metabolizuojami citochromo P450 (CYP) 3A4 (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

#### Halofantrinas

Žinoma, kad rekomenduojamomis terapinėmis dozėmis vartojamas halofantrinas ilgina QT intervalą, be to, jis yra CYP3A4 substratas. Dėl šios priežasties flukonazolo vartoti kartu su halofantrinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

### Odos reakcijos

Retai pacientams gydymo flukonazolu metu atsirado eksfoliacinių odos reakcijų, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė. AIDS sergantiems ligoniams daugelio vaistinių preparatų sukeliama sunkių odos reakcijų rizika yra didesnė. Jei pacientui gydoma paviršinė grybelių sukelta infekcinė liga ir atsiranda išbėrimas, kurį, manoma, sukėlė flukonazolas, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Jei išberia ligonį, sergantį invazine ar sistetine grybelių sukelta infekcine liga, tokį pacientą reikia atidžiai stebėti, ir, atsiradus pūslių arba daugiaformei eritemai, gydymą flukonazolu nutraukti.

### Padidėjęs jautrumas

Kaip ir vartojant kitokių azolų, buvo retų anafilaksijos atvejų (žr. 4.3 skyrių).

### Citochromas P450

Flukonazolas yra stiprus CYP2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei Diflucan vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 ir kurių terapinė platuma yra maža, tokį pacientą būtina stebėti (žr. 4.5 skyrių).

### Terfenadinas

Diflucan mažesnėmis kaip 400 mg paros dozėmis kartu su terfenadinu vartojantį pacientą būtina atidžiai stebėti (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

### Pagalbinės medžiagos

Kapsulėse yra laktozės monohidrato, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti draudžiama

Cisapridas. Aprašyta atvejų, kai flukonazolo kartu su cisapridu vartojusiems pacientams atsirado širdies sutrikimų, įskaitant *torsades de pointes*. Kontroliuoto klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad kartu vartojant flukonazolo (200 mg kartą per parą) bei cisaprido (po 20 mg keturis kartus per parą), reikšmingai padidėja cisaprido koncentracija plazmoje bei pailgėja QTc intervalas. Kartu vartoti flukonazolo ir cisaprido draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Terfenadinas. Kadangi pacientams, vartojusiems azolo grupės preparatų nuo grybelių kartu su terfenadinu, buvo su QTc intervalo pailgėjimu susijusių sunkių širdies ritmo sutrikimų atvejų, atlikti šių vaistinių preparatų sąveikos tyrimai. Vieno tyrimo metu ligonių, vartojusių 200 mg flukonazolo paros dozė, QTc intervalas nepailgėjo. Kito tyrimo metu pacientai vartojo 400 mg ir 800 mg flukonazolo paros dozė. Nustatyta, kad 400 mg ir didesnė flukonazolo paros dozė reikšmingai didina kartu vartojamo terfenadino koncentraciją plazmoje. Kartu vartoti terfenadino ir 400 mg ar didesnę flukonazolo paros dozė draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Jei kartu su terfenadinu vartojama mažesnė nei 400 mg flukonazolo paros dozė, pacientą būtina atidžiai stebėti.

Astemizolas. Flukonazolas gali mažinti kartu vartojamo astemizolo klirensą, todėl didėja jo koncentracija plazmoje ir gali pailgėti QT intervalas bei (retai) prasidėti *torsades de pointes*. Flukonazolo ir astemizolo kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pimozidas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo pimozido metabolizmą. Padidėjusi pimozido koncentracija plazmoje gali ilginti QT, todėl retais atvejais galimas *torsades de pointes*. Flukonazolo ir pimozido kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kvinidinas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo kvinidino metabolizmą. Kvinidino vartojusiems ligoniams buvo QT pailgėjimo ir (retai) *torsades de pointes* atvejų. Flukonazolo ir kvinidino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Eritromicinas. Jei kartu vartojama flukonazolo ir eritromicino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Flukonazolo ir eritromicino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti nerekomenduojama

Halofantrinas. Flukonazolas slopina CYP3A4 ir todėl gali didinti halofantrino koncentraciją plazmoje. Jei kartu vartojama flukonazolo ir halofantrino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Minėtų preparatų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu būtina vartoti atsargiai bei kurių dozę reikia koreguoti

Kitų vaistinių preparatų poveikis flukonazolui

Rifampicinas. Kartu su rifampicinu vartojamo flukonazolo AUC sumažėja 25%, pusinės eliminacijos laikas sutrumpėja 20%. Būtina apsvarstyti, ar rifampicinu gydomiems ligoniams nereikia padidinti flukonazolo dozės.

Sąveikos tyrimų metu nustatyta, kad maistas, cimetidinas, antacidiniai vaistiniai preparatai bei būklė po viso kūno radioterapijos po kaulų čiulpų persodinimo geriamojo flukonazolo absorbcijos kliniškai reikšmingai nekeičia.

Flukonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Flukonazolas yra stiprus citochromo P450 (CYP) izofermento 2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei flukonazolo vartojama kartu su kitomis medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C9 ar CYP3A4, be toliau paminėtos pastebėtos ar dokumentuotos sąveikos, gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje. Tokių vaistinių preparatų kartu su flukonazolu reikia vartoti atsargiai, ligoniai turi būti atidžiai stebimi. Nutraukus flukonazolo vartojimą, dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko fermentų slopinimas gali tęstis 4-5 dienas (žr. 4.3 skyrių).

Alfentanilis. Flukonazolą (400 mg) vartojant kartu su į veną vartojamu alfentaniliu (20 µg/kg) sveikiems savanoriams, alfentanilio AUC<sub>10</sub> padidėjo 2 kartus (greičiausiai dėl CYP3A4 slopinimo). Gali prireikti keisti alfentanilio dozę.

Amitriptilinas, nortriptilinas. Flukonazolas stiprina amitriptilino bei nortriptilino poveikį. 5-nortriptilino ir (arba) S-amitriptilino koncentraciją reikia tirti kombinuotojo gydymo pradžioje bei po savaitės. Gali reikėti keisti amitriptilino ar nortriptilino dozę.

Amfotericinas B. Infekuotoms pelėms, kurių imuninė sistema buvo normali ar susilpnėjusi, kartu vartojami flukonazolas ir amfotericinas B sukėlė nestiprų adityvų poveikį grybeliams esant sistemei *C. albicans* infekcijai, tačiau intrakranialinės *Cryptococcus neoformans* infekcijos atveju sąveikos neatsirado, o sisteminės *A. fumigatus* infekcijos atveju pasireiškė šių preparatų antagonizmas. Klinikinė šių tyrimų metu gautų duomenų svarba nežinoma.

Antikoagulantai. Po preparato pasirodymo rinkoje gauta pranešimų, kad pacientams, kartu su varfarinu vartojusiems flukonazolo (kaip ir kitų azolų grupės preparatų nuo grybelio), buvo kraujavimo sutrikimų (kraujosrūvų, epistaksės, kraujavimo iš virškinimo trakto, hematurijos ir juodų išmatų atsiradimo) atvejų, susijusių su protrombino laiko pailgėjimu. Kombinuotojo gydymo flukonazolu ir varfarinu metu protrombino laikas pailgėjo iki 2 kartų, tikėtina tokio poveikio priežastis

– su CYP2C9 susijusio varfarino metabolizmo slopinimas. Pacientams, kurie vartoja flukonazolą kartu su kumarino tipo antikoagulantais, reikia atidžiai matuoti protrombino laiką. Gali prireikti koreguoti varfarino dozę.

Benzodiazepinai (trumpai veikiantys), pvz.: midazolamas, triazolamas. Flukonazolas reikšmingai didina geriamojo midazolamo koncentraciją bei psichomotorinį poveikį. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 7,5 mg geriamojo midazolamo doze, midazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 3,7 ir 2,2 karto. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 0,25 mg geriamojo triazolamo doze, triazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 4,4 ir 2,3 karto. Vartojant kartu flukonazolą, triazolamo poveikis sustiprėjo ir pailgėjo. Jei flukonazolo vartojantį pacientą būtina gydyti benzodiazepinu, reikia apsvarstyti, ar nereikia sumažinti benzodiazepino dozės, ir ligonį tinkamai stebėti.

Karbamazepinas. Flukonazolas slopina karbamazepino metabolizmą ir 30% didina koncentraciją serume. Gali pasireikšti toksinis karbamazepino poveikis. Atsižvelgiant į nustatytą koncentraciją bei poveikį, gali reikėti koreguoti karbamazepino dozę.

Kalcio kanalų blokatoriai. Kai kurie kalcio kanalų antagonistai (nifedipinas, isradipinas, amlodipinas, verapamilis ir felodipinas) metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4. Flukonazolas gali didinti sisteminę kalcio kanalų antagonistų ekspoziciją. Pacientą rekomenduojama dažnai tirti, ar neatsiranda nepageidaujamų reiškinių.

Celekoksibas. Klinikinio tyrimo metu kartu su 200 mg flukonazolo paros doze vartoto celekoksibo (vartota 200 mg dozė)  $C_{max}$  padidėjo 68%, AUC - 134%. Ligoniams, kurie vartoja flukonazolo, celekoksibo dozę gali reikėti mažinti dvigubai.

Ciklofosfamidai. Kartu vartojant ciklofosfamido bei flukonazolo, didėja bilirubino ir kreatinino koncentracija serume. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau reikia turėti omenyje bilirubino ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimo riziką.

Fentanilis. Pranešta apie vieną mirtiną apsinuodijimo fentaniliu atvejį, kuris galėjo būti susijęs su fentanilio ir flukonazolo sąveika. Be to, su sveikais savanoriais nustatyta, kad flukonazolas reikšmingai ilgina fentanilio eliminaciją. Padidėjus fentanilio koncentracijai, gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas. Pacientą būtina atidžiai stebėti, nes galimas kvėpavimo slopinimas. Gali reikėti koreguoti fentanilio dozę.

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai. Jei kartu vartojama flukonazolo bei HMG-KoA reduktazės inhibitorių, kurių metabolizme dalyvauja CYP3A4 (pvz., atorvastatino, simvastatino) ar CYP2C9 (pvz., fluvastatino), didėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Jei minėtų preparatų kartu vartoti būtina, reikia stebėti, ar neatsiranda miopatijos ar rabdomiolizės simptomų, bei tirti kreatininkinazės koncentraciją. Jei gerokai padidėja kreatininkinazės koncentracija arba diagnozuojama ar įtariama miopatija ar rabdomiolizė, gydymą HMG-CoA inhibitoriais būtina nutraukti.

Imuninę sistemą slopinantys preparatai (t. y. ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas)

Ciklosporinas. Flukonazolas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją ir AUC. Kombinuotojo gydymo flukonazolu (200 mg per parą) ir ciklosporinu (2,7 mg/kg kūno svorio per parą) metu ciklosporino AUC padidėjo 1,8 karto. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau ciklosporino dozę reikia mažinti atsižvelgiant į jo koncentraciją.

Everolimuzas. Tyrimų *in vivo* ir *in vitro* neatlikta, tačiau flukonazolas, slopindamas CYP3A4, gali didinti everolimuzo koncentraciją serume.

Sirolimuzas. Flukonazolas didina sirolimuzo koncentraciją plazmoje, galbūt dėl su CYP3A4 ir P-glikoproteinu susijusio metabolizmo slopinimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau sirolimuzo dozę būtina koreguoti atsižvelgiant į poveikį bei koncentraciją.

Takrolimuzas. Flukonazolas gali didinti geriamojo takrolimuzo koncentraciją serume iki 5 kartų, kadangi slopinamas su CYP3A4 susijęs takrolimuzo metabolizmas žarnyne. Reikšmingų į veną vartojamo takrolimuzo farmakokinetikos parametrų pokyčių nenustatyta. Padidėjusi takrolimuzo koncentracija buvo susijusi su nefrotoksinio poveikiu. Geriamojo takrolimuzo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją.

Losartanas. Flukonazolas slopina losartano vartimą veikliuoju metabolitu (E-3174), nuo kurio labiausiai priklauso vartojant losartano pasireiškiantis antagonistinis poveikis angiotenzino II receptoriams. Pacientai privalo nuolat matuoti kraujospūdį.

Metadonas. Flukonazolas gali didinti metadono koncentraciją serume. Gali reikėti koreguoti metadono dozę.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo. Flukonazolas kartu vartojamo flurbiprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidina atitinkamai 23% ir 81%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien flurbiprofeno. Be to, jei flukonazolo vartojama kartu su receminiu ibuprofenu (400 mg doze), farmakologinį poveikį sukeliančio aktyviojo izomero, t. y. S-(+)-ibuprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidėja atitinkamai 15% ir 82%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien raceminio ibuprofeno.

Nors specifinių tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti sisteminę kitų NVNU, kuriuos metabolizuoja CYP2C9 (pvz., naprokseno, lornoksikamo, meloksikamo ir diklofenako), ekspoziciją. Rekomenduojama pacientą dažnai tirti, ar neatsiranda su NVNU vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių ar toksinio poveikio. Gali reikėti koreguoti NVNU dozę.

Fenitoinas. Flukonazolas slopina fenitoino metabolizmą kepenyse. Vartojant kartotines 200 mg flukonazolo ir 250 mg į veną švirkščiamo fenitoino dozes, fenitoino AUC<sub>24</sub> padidėjo 75%,  $C_{\min}$  - 128%. Jei šių vaistinių preparatų vartojama kartu, siekiant išvengti toksinio fenitoino poveikio, reikia tirti fenitoino koncentraciją serume.

Prednizonas. Gautas pranešimas apie atvejį, kai pacientui, kuriam buvo persodintos kepenys ir kuris vartojo prednizono, po trijų mėnesių trukmės gydymo flukonazolu nutraukimo atsirado ūminis antinksčių žievės nepakankamumas. Flukonazolo vartojimo nutraukimas tikriausiai padidino CYP3A4 aktyvumą, todėl sustiprėjo prednizono metabolizmas. Jei pacientas ilgai vartojo flukonazolo ir prednizono, būtina atidžiai stebėti, ar po gydymo flukonazolu nutraukimo neatsiranda antinksčių žievės nepakankamumo.

Rifabutinas. Flukonazolas didina rifabutino koncentraciją serume, todėl rifabutino AUC padidėja iki 80%. Buvo atvejų, kai ligoniams, kartu vartojusiems rifabutino ir flukonazolo, pasireiškė uveitas. Kombinuotojo gydymo atveju reikia turėti omenyje galimus toksinio rifabutino poveikio simptomus.

Sakvinaviras. Flukonazolas padidino sakvinaviro AUC ir  $C_{\max}$  atitinkamai maždaug 50% ir 55%, kadangi slopina CYP3A4 veikiamą sakvinaviro metabolizmą kepenyse bei slopina P-glikoproteiną. Sąveika su sakvinaviru / ritonaviru netirta, bet gali būti dar stipresnė. Gali prireikti koreguoti sakvinaviro dozę.

Sulfonilkarbamidai. Nustatyta, kad flukonazolas ilgina kartu vartojamų sulfonilkarbamidų (pvz., chlorpropamido, glibenklamido, glipizido, tolbutamido) pusinės eliminacijos iš sveikų savanorių serumo laiką. Jei minėtų preparatų vartojama kartu, reikia dažnai tirti gliukozės koncentraciją kraujyje bei atitinkamai mažinti sulfonilkarbamido dozę.

Teofilinas. Placebu kontroliuoto sąveikos tyrimo metu 14 dienų vartotas flukonazolas (200 mg dozė) 18% sumažino vidutinį teofilino plazmos klirensą. Jei flukonazolo vartoja pacientas, gydomas didelėmis teofilino dozėmis, arba dėl kitų priežasčių yra padidėjusi toksinio teofilino poveikio rizika, ligonį reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksinio teofilino poveikio požymių. Jei atsiranda toksinio poveikio požymių, gydymą reikia koreguoti.

Žiėmės alkaloidai. Nors tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti žiėmės alkaloidų (pvz., vinkristino ir vinblastino) koncentraciją plazmoje, todėl gali pasireikšti neurotoksinis poveikis. Galima jo priežastis yra CYP3A4 slopinantis poveikis.

Vitaminas A. Gautas pranešimas apie atvejį, kai vienam pacientui, vartojusiam all-trans-retinoinės rūgšties (rūgštinės vitamino A formos) ir flukonazolo, atsirado su CNS susijęs nepageidaujamas smegenų pseudonaviką primenantis poveikis, išnykęs po gydymo flukonazolu nutraukimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, bet reikia turėti omenyje galimą su CNS susijusį nepageidaujamą poveikį.

Vorikonazolas (CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius). Tyrimo metu 8 sveiki savanoriai vartojo geriamojo vorikonazolo (400 mg kas 12 val. 1 dieną, po to 200 mg kas 12 val. 2,5 dienos) ir geriamojo flukonazolo (400 mg 1 dieną, po to 200 mg kas 24 val. 4 dienas). Vorikonazolo  $C_{max}$  ir AUC $_{0-24}$  vidutiniškai padidėjo atitinkamai 57% (90% PI: 20%, 107%) ir 79% (90% PI: 40%, 128%). Kiek reikia sumažinti vorikonazolo ir flukonazolo dozę ir (arba) jos vartojimo dažnumą, kad minėto poveikio neatsirastų, nenustatyta. Jei po flukonazolo pavartojimo vartojama vorikonazolo, būtina stebėti, ar neatsiranda su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Zidovudinas. Flukonazolas zidovudino  $C_{max}$  ir AUC didina atitinkamai 84% ir 74%, kadangi maždaug 45% sumažėja geriamojo zidovudino klirensas. Kartu su flukonazolu vartojamo zidovudino pusinės eliminacijos laikas padidėjo maždaug 128%. Šių vaistinių preparatų kartu vartojančius pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda su zidovudinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Galima apsvarstyti zidovudino dozės sumažinimą.

Azitromicinas. Atviro atsitiktinių imčių trijų kryžminių grupių tyrimo, kuriame dalyvavo 18 sveikų savanorių, metu vertintas vienkartinės 1200 mg geriamojo azitromicino dozės poveikis vienkartinės 800 mg geriamojo flukonazolo dozės farmakokinetikai bei flukonazolo poveikis azitromicino farmakokinetikai. Reikšmingos farmakokinetinės flukonazolo ir azitromicino sąveikos neatsirado.

Geriamieji kontraceptikai. Atlikti du kartotinėmis dozėmis vartojamo flukonazolo ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetinės sąveikos tyrimai. 50 mg flukonazolo paros dozė hormonų koncentracijos reikšmingai neveikė, o 200 mg dozė etinilestradiolio AUC didino 40%, levonorgestrelį - 24%. Vadinas, netikėtina, kad tokių kartotinių flukonazolo dozių vartojimas turėtų įtakos sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Buvo stebėta keli šimtai nėščių moterų, pirmąjį nėštumo trimestrą vartojusių standartines vienkartinės ar kartotines flukonazolo dozes (mažiau nei 200 mg per parą), nepageidaujamo poveikio vaisiui neatsirado. Buvo atvejų, kai moterų, kurios nėštumo laikotarpiu tris mėnesius ar ilgiau nuo koccidiodomikozės vartojo dideles flukonazolo dozes (400-800 mg per parą), naujagimiams atsirado dauginių apsigimimų, įskaitant brachicefaliją, ausų displaziją, gigantišką priekinį momenėlį, šlaunikaulio išlinkimą bei stipinkaulio ir žastikaulio sinostozę. Koks ryšys tarp flukonazolo vartojimo ir tokių sutrikimų, neaišku.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Įprastinę flukonazolo dozę nėščioms moterims galima trumpai vartoti tik neabejotinai būtinu atveju.

Didelėmis flukonazolo dozėmis ar (arba) ilgai nėščias moteris galima gydyti tik tuo atveju, jei infekcinė liga kelia pavojų gyvybei.

##### Žindymas

Flukonazolo patenka į moters pieną, koncentracija būna mažesnė nei plazmoje. Išgėrus vienkartinę įprastinę 200 mg ar mažesnę flukonazolo dozę, maitinti krūtimi galima. Jei preparato vartojama kartotinai ar didelėmis dozėmis, krūtimi maitinti nerekomenduojama.

#### Vaisingumas

Flukonazolas žiurkių patinų ir patelių vislumo nekeitė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Diflucan poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia įspėti, kad vartojant Diflucan gali pradėti svaigti galva ar prasidėti traukuliai (žr. 4.8 skyrių) ir kad atsiradus tokių simptomų, vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Dažniausios ( $> 1/10$ ) nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, yra galvos skausmas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, alanino amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas ir išbėrimas.

Toliau išvardyti pastebėti ar pranešti nepageidaujami gydymo Diflucan metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų atvejai pagal dažnumą suskirstyti taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $\leq 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $\leq 1/1\,000$ ), labai reti ( $\leq 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

| <b>Organų sistemų klasė</b>                   | <b>Dažni</b>                                     | <b>Nedažni</b>                                                    | <b>Reti</b>                                                          |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b> |                                                  | Anemija                                                           | Agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija          |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>           |                                                  |                                                                   | Anafilaksija                                                         |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>      |                                                  | Apetito sumažėjimas                                               | Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija           |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                   |                                                  | Somnolencija, nemiga                                              |                                                                      |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>              | Galvos skausmas                                  | Traukuliai, parestezija, galvos svaigimas, skonio pojūčio pokytis | Tremoras                                                             |
| <b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>           |                                                  | Galvos sukimasis                                                  |                                                                      |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                     |                                                  |                                                                   | Torsade de pointes (žr. 4.4 skyrių), QT pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių) |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>           | Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas | Vidurių užkietėjimas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas |                                                                      |

|                                                            |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>         | Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių) | Cholestazė (žr. 4.4 skyrių), gelta (žr. 4.4 skyrių), bilirubino koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)             | Kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių nekrozė (žr. 4.4 skyrių), hepatitas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                      |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                 | Išbėrimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                                                                             | Vaistinio preparato sukelta erupcija (žr. 4.4 skyrių), dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas | Toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių), Stivenso ir Džonsono sindromas (žr. 4.4 skyrių), ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (žr. 4.4 skyrių), eksfoliacinis dermatitas, angioneurozinė edema, veido edema, alopecija |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>   |                                                                                                                                                                                                        | Mialgija                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> |                                                                                                                                                                                                        | Nuovargis, bendrasis negalavimas, astenija, karščiavimas                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |

#### Vaikai

Klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kuriuos atliekant lyties organų kandidozė nebuvo gydoma, pasireiškusio nepageidaujamo poveikio bei laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių pobūdis bei dažnumas buvo panašus į būdingą suaugusiems pacientams.

### **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie Diflucan perdozavusiems žmonėms atsiradusias haliucinacijas ir paranoidinį elgesį.

Perdozavus gali būti veiksmingas simptominis gydymas (palaikomosios priemonės, prireikus – skrandžio plovimas).

Didelė flukonazolo dalis išskiriama su šlapimu, todėl jo eliminaciją tikriausiai skatina išskiriamo šlapimo tūrio didinimas. Trijų valandų hemodializė flukonazolo koncentraciją plazmoje sumažina maždaug 50%.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

#### Klasifikavimas pagal ATC

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio preparatai nuo grybelių, triazolo dariniai, ATC kodas – J02AC01.

### Veikimo mechanizmas

Flukonazolas yra triazolo darinių grupės vaistinis preparatas nuo grybelių. Pagrindinis jo veikimo mechanizmas yra grybelių citochromo P-450 sukulto 14-alfa lanosterolio demetilavimo, t. y. svarbiausio grybelių ergosterolio sintezės etapo, slopinimas. 14-alfa-metil-sterolių kaupimasis koreliuoja su ergosterolio kiekio grybelių ląstelių membranose sumažėjimu ir tai gali būti priešgrybelinio flukonazolo poveikio priežastis. Nustatyta, kad flukonazolas selektyviau veikia grybelio citochromo P-450 fermentus nei įvairias žinduolių citochromo P-450 fermentų sistemas.

Ne ilgiau kaip 28 dienas vartota 50 mg Diflucan dozė testosterono koncentracijos vyrų plazmoje ir steroidų koncentracijos vaisingo amžiaus moterų plazmoje nekeitė. 200-400 mg flukonazolo paros dozė kliniškai reikšmingo poveikio sveikų savanorių vyrų endogeninių steroidų koncentracijai ir reakcijai į stimuliaciją AKTH nesukėlė. Sąveikos tyrimų su antipirinu metu nustatyta, kad jo metabolizmo vienkartinė ar kartotinai vartojama 50 mg flukonazolo dozė nekeičia.

### Jautrumas *in vitro*

*In vitro* flukonazolas sukelia priešgrybelinį poveikį daugumai labiausiai kliniškai paplitusių *Candida* rūšių (įskaitant *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Daug *C. glabrata* rūšių yra jautrios, o *C. krusei* – atsparios flukonazolo poveikiui.

Flukonazolas *in vitro* sukelia poveikį *Cryptococcus neoformans*, *Cr. gattii* bei endeminiais pelėsiniais mikroorganizmams *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ir *Paracoccidioides brasiliensis*.

### FK/FD ryšys

Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas ryšys tarp MSK ir veiksmingumo gydant įvairias eksperimentines *Candida* rūšių sukeltas mikoze. Klinikinių tyrimų metu nustatytas linijinis ryšys AUC ir flukonazolo dozės (santykis beveik 1:1). Taip pat yra tiesioginis (nors ir ne absoliutus) ryšys tarp AUC ar dozės ir reikiamos klinikinės reakcijos gydant burnos kandidozę bei kiek silpnesnis ryšys gydant kandidemiją. Išgijimo tikimybė yra mažesnė, jei infekcinę ligą sukėlė padermės, kurių flukonazolo MSK yra didesnė.

### Atsparumo atsiradimo mechanizmas (-ai)

*Candida* rūšių atsparumas azolų grupės priešgrybeliniams preparatams gali atsirasti keliais mechanizmais. Grybelių padermėms, kuriose vienu ar keliais minėtais mechanizmais pasireiškia atsparumas, būdinga didelė minimali slopinamoji flukonazolo koncentracija (MSK), o tai neigiamai veikia veiksmingumą *in vivo* ir klinikinėmis sąlygomis.

Gauta pranešimų apie superinfekciją, kurią sukėlė kitokios nei *C. albicans* *Candida* rūšys, kurios dažnai būna natūraliai atsparios flukonazolo poveikiui (pvz., *Candida krusei*). Tokiais atvejais gali reikti skirti alternatyvų gydymą nuo grybelių.

### Jautrumo ribos (pagal EUCAST)

Remiantis farmakokinetinių/farmakodinaminių (FK/FD) duomenų analize, jautrumu *in vitro* ir klinicine EUCAST-AFST (Europos jautrumo antimikrobiniais vaistiniams preparatams tyrimų komiteto priešgrybelinio jautrumo grupės, *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) reakcija, buvo nustatytos *Candida* rūšių jautrumo flukonazolui ribos (EUCAST racionalaus flukonazolo vartojimo dokumentas (2007 m.), 2 versija). Jautrumo ribos buvo suskirstytos į su rūšimis nesusijusias jautrumo ribas, kurios buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo, bei į su dažniausiai žmonių infekcines ligas sukeliančiomis rūšimis susijusias jautrumo ribas. Šios jautrumo ribos pateikiamos žemiau esančioje lentelėje.

| Priešgrybelinis preparatas | Su rūšimis susijusios jautrumo ribos (S</R>) |                         |                       |                             |                           | Su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos <sup>A</sup> S</R> |
|----------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                            | <i>Candida albicans</i>                      | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                           |
| Flukonazolas               | 2/4                                          | ND                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                       |

J = jautrios, A = atsparios

A = su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo. Šias jautrumo ribas galima naudoti tik mikroorganizmams, kurie neturi specifinių jautrumo ribų.

-- = jautrumo tyrimų atlikti nerekomenduojama, kadangi šių rūšių sukeltų infekcinių ligų gydymas šiuo vaistiniu preparatu yra mažai veiksmingas.

ND = nepakanka duomenų, ar šis vaistinis preparatas yra tinkamas pasirinkimas gydant šių rūšių sukeltas infekcines ligas.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Į veną vartojamo ar geriamojo flukonazolo farmakokinetinės savybės yra panašios.

### Absorbcija

Išgertas flukonazolas absorbuojamas gerai, koncentracija plazmoje (ir sisteminis biologinis prieinamumas) būna daugiau kaip 90% koncentracijos, atsirandančios po preparato suleidimo į veną. Kartu vartojamas maistas išgerto preparato absorbcijos neveikia. Vaistinio preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda po 0,5-1,5 val. Koncentracija plazmoje būna proporcinga suvartotai dozei. Preparato vartojant kartotinai kartą per parą, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 4-5 dienas. Jei 1 dieną pavartojama dvigubai didesnė už įprastinę paros dozę įsotinamoji dozė, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 2 dienas.

### Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris maždaug atitinka bendrąjį organizmo vandens tūrį. Prie plazmos baltymų jungiasi nedaug (11-12%) pavartotos dozės.

Flukonazolas gerai įsiskverbia į visus tirtus audinius. Flukonazolo koncentracija seilėse ir skrepliuose būna panaši į koncentraciją plazmoje. Pacientų, sergančių grybelių sukeltu meningitu, cerebrospinaliniame skystyje flukonazolo koncentracija būna maždaug 80% koncentracijos plazmoje.

Odoje flukonazolo koncentracija būna didelė: raginiame sluoksnyje, epidermyje, dermoje ir išskiriamame prakaito koncentracija būna didesnė už koncentraciją serume. Flukonazolas kaupiasi raginiame sluoksnyje. Kartą per parą vartojant 50 mg dozę, flukonazolo koncentracija po 12 dienų buvo 73 µg/g, o po gydymo nutraukimo praėjus 7 dienoms ji buvo 5,8 µg/g. Kartą per savaitę vartojant 150 mg dozę, flukonazolo koncentracija raginiame sluoksnyje 7 dieną buvo 23,4 µg/g, o po antrosios dozės pavartojimo praėjus 7 dienoms ji buvo 7,1 µg/g.

Flukonazolo koncentracija naguose po 4 mėnesių gydymo kartą per parą vartojama 150 mg doze buvo 4,05 µg/g sveikuose ir 1,8 µg/g pažeistuose naguose, o po gydymo nutraukimo praėjus 6 mėnesiams, naguose flukonazolo vis dar buvo randama.

### Biotransformacija

Tik labai nedidelė flukonazolo dalis yra metabolizuojama. Tik 11% radioaktyvios dozės išsiskiria su šlapimu pakitusiu pavidalu. Flukonazolas yra selektyvaus poveikio izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Be to, flukonazolas yra izofermento CYP2C19 inhibitorius.

### Ekskrecija

Flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 30 valandų. Daugiausia preparato išskiriama per inkstus: maždaug 80% pavartotos dozės išskiriama su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Flukonazolo klirensas yra proporcingas kreatinino klirensui. Duomenų apie kraujyje esančius metabolitus nėra.

Ilgas pusinės eliminacijos iš plazmos laikas leidžia preparato vartoti kartą per parą gydant makšties kandidozę ir kartą per savaitę gydant kitas ligas.

#### Farmakokinetika, jei yra inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu yra sunkus inkstų nepakankamumas ( $GFR < 20 \text{ ml/min.}$ ), pusinės eliminacijos laikas pailgėja nuo 30 val. iki 98 val. Dėl šios priežasties tokiems pacientams reikia mažinti dozę. Flukonazolas pašalinamas hemodializės ir kiek mažesniais kiekiais pilvaplovės dializės metu. Per trijų valandų hemodializę iš kraujo pašalinama maždaug 50% flukonazolo.

#### Farmakokinetika vaikų organizme

Farmakokinetiniai duomenys įvertinti apibendrinus 5 tyrimų, kuriuose dalyvavo 113 vaikų, rezultatus: 2 tyrimai buvo vienkartinės dozės, 2 – kartotinių dozių, viename dalyvavo neišnešioti naujagimiai. Vieno tyrimo duomenų vertinti nebuvo galima, nes jam įpusėjus buvo pakeista farmacinė preparato forma. Yra papildomų duomenų, gautų iš tyrimo, kai preparato vartota ne pagal indikaciją.

9 mėnesių – 15 metų vaikams pavartojus 2-8 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozę, 1 mg/kg kūno svorio dozei AUC buvo maždaug  $38 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ . Vartojant kartotines dozes, vidutinis flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 15-18 val., pasiskirstymo tūris – maždaug 880 ml/kg kūno svorio. Pavartojus vienkartinę dozę, pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo ilgesnis (maždaug 24 val.). Panašus pusinės flukonazolo eliminacijos iš plazmos laikas buvo 11 parų – 11 mėnesių kūdikiams į veną sušvirkštus vienkartinę 3 mg/kg kūno svorio dozę. Tokio amžiaus pacientų organizme pasiskirstymo tūris buvo maždaug 950 ml/kg kūno svorio.

Duomenų apie flukonazolo farmakokinetiką naujagimių organizme yra nedaug: farmakokinetiniai tyrimai atlikti tik su neišnešiotais naujagimiais. Vidutinis amžius, kai suleista pirmoji dozė, buvo 24 val. (9-36 val.), vidutinis kūno svoris gimus buvo 0,9 kg (0,75-1,10 kg). Tyrime dalyvavo 12 neišnešiotų naujagimių, gestacinio amžiaus vidurkis buvo maždaug 28 savaitės. Septyni pacientai baigė visą protokole numatytą tyrimą ir suvartojo ne daugiau kaip penkias 6 mg/kg kūno svorio dozes, kurios infuzuotos į veną kas 72 val. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas pirmąją parą buvo 74 (44-185) val., 7 parą jis sumažėjo ir buvo vidutiniškai 53 (30-131) val., 13 parą – 47 (27-68) val. Plotas po koncentracijos kreive 1 parą buvo 271 (173-385)  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ , 7 parą padidėjo ir buvo vidutiniškai 490 (292-734)  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ , 13 parą sumažėjo ir buvo vidutiniškai 360 (167-566)  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ . Pasiskirstymo tūris 1 parą buvo 1183 (1070-1470) ml/kg kūno svorio, vėliau didėjo ir 7 parą buvo vidutiniškai 1184 (510-130) ml/kg kūno svorio, 13 parą – 1328 (1040-1680) ml/kg kūno svorio.

#### Farmakokinetika senyvų žmonių organizme

Farmakokinetikos tyrime dalyvavę 22 žmonės, kurių amžius buvo nuo 65 metų ar vyresni, vartojo vienkartinę 50 mg geriamojo flukonazolo dozę. Dešimt pacientų tuo pat metu vartojo ir diuretikų.  $C_{\max}$  buvo  $1,54 \mu\text{g/ml}$ , ji atsirado po dozės pavartojimo praėjus 1,3 val. Vidutinis AUC buvo  $76,4 + 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ , vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 46,2 val. Šie farmakokinetiniai parametrai buvo didesni nei atitinkami sveikų jaunų vyrų savanorių rodmenys. Kartu vartojami diuretikai AUC ar  $C_{\max}$  reikšmingai nekeitė. Be to, kreatinino klirensas ( $74 \text{ ml/min.}$ ), procentinė su šlapimu išsiskyrusi nepakitęs vaistinio preparato dalis (0-24 val., 22%) ir apskaičiuotas flukonazolo inkstų klirensas ( $0,124 \text{ ml/min./kg kūno svorio}$ ) senyvų žmonių organizme paprastai buvo mažesni nei atitinkami rodmenys jaunesnių savanorių organizme. Manoma, kad flukonazolo farmakokinetikos pokyčiai senyvų žmonių organizme yra susiję su pablogėjusia tokių ligonių inkstų funkcija.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

### Kancerogeninis poveikis

Pelėms bei žiurkėms, kurioms 24 mėnesius girdytos 2,5 mg/kg kūno svorio, 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio flukonazolo paros dozės (maždaug 2-7 kartus viršijančios žmonėms rekomenduojamą dozę), kancerogeninio poveikio neatsirado. Žiurkių patinams, vartojusiems 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio paros dozes, dažniau atsirado kepenų ląstelių adenoma.

### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patinams ir patelėms girdytos 5 mg/kg kūno svorio, 10 mg/kg kūno svorio ar 20 mg/kg kūno svorio bei parenteriniu būdu vartotos 5 mg/kg kūno svorio, 25 mg/kg kūno svorio, 75 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozės poveikio vislumui nedarė.

5 mg/kg kūno svorio ar 10 mg/kg kūno svorio dozės poveikio vaisiui nesukėlė. 25 mg/kg kūno svorio, 50 mg/kg kūno svorio ir didesnės dozės sukėlė anatominių sklaidos defektų (papildomų šonkaulių, inkstų geldelių išsiplėtimo) atsiradimo padažnėjimą bei pailgino kaulėjimą. 80-320 mg/kg kūno svorio dozės dažnino žiurkių embriono ir vaisiaus žuvimą bei sukėlė vaisiaus sklaidos defektų (banguotų šonkaulių, nesuaugusio gomurio ir nenormalaus kaukolės ir snukio kaulėjimo atsiradimą).

Girdoma 20 mg/kg kūno svorio dozė šiek tiek pailgino laikotarpį iki vaikavimosi, o 20 mg/kg kūno svorio ir 40 mg/kg kūno svorio į veną sušvirkšta dozė kelioms patelėms sukėlė distociją ir pailgino vaikavimąsi. Tokių dozių sukeltas vaikavimosi sutrikimas pasireiškė nedideliu negyvų jauniklių atsivedimo padažnėjimu ir išgyvenusių jauniklių skaičiaus sumažėjimu. Poveikis žiurkių vaikavimuisi yra susijęs su rūšiai specifiniu estrogenų sintezę slopinančiu didelių flukonazolo dozių poveikiu. Flukonazolu gydomoms moterims tokių hormoninių pokyčių nepasireiškė (žr. 5.1 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas

Kukurūzų krakmolai

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Natrio laurilsulfatas

#### Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Patent mėlynasis V (E131)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas (glazūra), juodasis geležies oksidas, N-butilo alkoholis, dehidratuotas alkoholis, išgrynintas vanduo, propilenglikolis, pramoninis metilintas spiritas, izopropilo alkoholis, stiprus amoniako tirpalas, kalio hidroksidas.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

## **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

150 mg kapsulės: skaidri PVC lizdinė plokštelė arba balta matinė PVC/PVDC lizdinė plokštelė, dengta aliuminio folija.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 kietoji kapsulė.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

## **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Naujausia vaistinio preparato charakteristikų santraukos redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 200 mg kietosios kapsulės  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg flukonazolo.  
Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 49,70 mg laktozės monohidrato.

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg flukonazolo.  
Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 99,41 mg laktozės monohidrato.

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg flukonazolo.  
Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 149,12 mg laktozės monohidrato.

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg flukonazolo.  
Pagalbinė medžiaga: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 198,82 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

50 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas yra baltas, dangtelis – žalsvai melsvas, juodu rašalu atspausdinta „Pfizer“ ir kodas „FLU-50“. Kapsulė yra 4 dydžio.

100 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas yra baltas, dangtelis – mėlynas, juodu rašalu atspausdinta „Pfizer“ ir kodas „FLU-100“. Kapsulė yra 2 dydžio.

150 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas ir dangtelis yra žalsvai melsvas, juodu rašalu atspausdinta „Pfizer“ ir kodas „FLU-150“. Kapsulė yra 1 dydžio.

200 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas yra baltas ir dangtelis yra violetinis, juodu rašalu atspausdinta „Pfizer“ ir kodas „FLU-200“. Kapsulė yra 0 dydžio.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Diflucan gydomos toliau išvardytos grybelių sukeltos infekcinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

Diflucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Kriptokokinis meningitas (žr. 4.4 skyrių).
- Kokcidioidomikozė (žr. 4.4 skyrių).
- Invazinė kandidozė.
- Gleivinės kandidozė, įskaitant burnos ir ryklės, stemplės kandidozę, kandiduriją bei lėtinę odos ir gleivinės kandidozę.

- Lėtinė atrofinė burnos kandidozė (dantų protezų sukeltos burnos opos), jeigu nepakanka burnos higienos ar lokalaus gydymo.
- Ūminė arba pasikartojanti makšties kandidozė, jeigu netinka lokalus gydymas.
- Kandidozinis balanitas, jeigu netinka lokalus gydymas.
- Dermatomikozės, įskaitant pėdų (*tinea pedis*), kūno (*tinea corporis*) ar blauzdų (*tinea cruris*) dermatofitiją, įvairiaspalvę dedervinę (*tinea versicolor*) ir *candida* grybelių sukeltą odos infekcinę ligą, kai reikia sisteminio gydymo.
- Nagų dermatofitija (*Tinea unguium*), jeigu nusprendžiama, kad kiti vaistiniai preparatai netinka.

#### Diflucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytų infekcinių ligų profilaktikai.

- Kriptokokinio meningito atkryčio profilaktika pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika.
- Burnos, ryklės ir stemplės kandidozės atkryčio profilaktika ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra didelė ligos atkryčio rizika.
- Makšties kandidozės pasikartojimo (4 ar daugiau epizodų per metus) rizikai mažinti.
- *Candida* grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika pacientams, kuriems yra ilgalaikė neutropenija (pvz., pacientams, kurie serga kraujo piktybinėmis ligomis ir yra gydomi chemoterapija arba pacientams, kuriems persodintos kamieninės hemopoezinės ląstelės [žr. 5.1 skyrių]).

#### Diflucan vartojimo indikacijos išnešiotiems naujagimiams, kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams, vaikams ir paaugliams (0-17 metų)

Diflucan vartojamas gleivinės (burnos ir ryklės, stemplės) kandidozei, invazinei kandidozei, kriptokokiniam meningitui gydyti bei kandidozės profilaktikai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta. Diflucan galima vartoti palaikomajam gydymui, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą galima pradėti dar neturint pasėlio ar kitokių laboratorinių tyrimų rezultatų, tačiau juos gavus, antiinfekcinį gydymą reikia tinkamai koreguoti.

Būtina atsižvelgti į oficialias vietines priešgrybelinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

### Dozavimas

Flukonazolo dozė turi būti parinkta atsižvelgiant į grybelių infekcijos rūšį ir sunkumą. Jei infekcinei ligai išgydyti reikia vartoti kartotines dozes, preparato vartojama tol, kol klinikinių arba laboratorinių tyrimų duomenimis patvirtinama, kad aktyvi grybelių sukelta infekcija išnyko. Vaistinio preparato pavartojus per trumpai, aktyvi infekcija gali atsinaujinti.

| Indikacijos                         |                                                                                                                                     | Dozavimas                                                                            | Gydymo trukmė                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kriptokokozė</b>                 | - Kriptokokinio meningito gydymas.                                                                                                  | Įsotinamoji dozė – 400 mg pirmąją parą. Po to vartojama 200-400 mg paros dozė.       | Paprastai gydoma mažiausiai 6-8 savaites. Jei yra gyvybei pavojinga infekcinė liga, paros dozę galima didinti iki 800 mg.                                                    |
|                                     | - Palaikomasis gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika. | 200 mg per parą.                                                                     | Neribotą laikotarpį vartojama 200 mg paros dozė.                                                                                                                             |
| <b>Kokcidioidomikozė</b>            |                                                                                                                                     | 200-400 mg paros dozė.                                                               | Nuo 11 iki 24 mėnesių ar ilgiau, atsižvelgiant į paciento būklę. Gydant kai kurias infekcines ligas, ypač meningines ligas, apsvarsčius galima skirti 800 mg dozę per parą.  |
| <b>Invazinė kandidozė</b>           |                                                                                                                                     | Įsotinamoji dozė – 800 mg pirmąją parą. Po to vartojama 400 mg paros dozė.           | Paprastai kandidemiją rekomenduojam gydyti dar 2 savaites po to, kai gaunamas pirmasis neigiamas pasėlio rezultatas ir išnyksta su kandidemija susiję požymiai ir simptomai. |
| <b>Gleivinės kandidozės gydymas</b> | - Burnos ir ryklės kandidozė                                                                                                        | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą. Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą | 7-21 paros(kol pasireiškia burnos ir ryklės kandidozės remisija). Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                |
|                                     | - Stemplės kandidozė                                                                                                                | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą. Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą | 14-30 parų (kol pasireiškia stemplės kandidozės remisija). Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                       |
|                                     | - Kandidurija                                                                                                                       | 200-400 mg per parą                                                                  | 7-21 paros. Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                                                                      |
|                                     | - Lėtinė atrofinė kandidozė                                                                                                         | 50 mg per parą                                                                       | 14 parų                                                                                                                                                                      |
|                                     | - Lėtinė odos ir                                                                                                                    | 50-100 mg per parą                                                                   | Iki 28 parų. Gali tekti                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                            |                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                            | gleivinės kandidozė                                                                                                    |                                                                                                                                       | gydyti ilgiau: tai priklauso nuo infekcijos sunkumo, imunitinės sistemos būklės ir infekcijos pobūdžio.                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Gleivinės kandidozės atkryčio profilaktika pacientams, kurie yra užsikrėtę ŽIV ir yra didelė atkryčio rizika</b>        | - Burnos ir ryklės kandidozė                                                                                           | 100-200 mg per parą arba po 200 mg 3 kartus per savaitę.                                                                              | Ligonių, kuriems yra lėtinė imunosupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                            | - Stemplės kandidozė                                                                                                   | 100-200 mg per parą arba po 200 mg 3 kartus per savaitę.                                                                              | Ligonių, kuriems yra lėtinė imunosupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Lytinių organų kandidozė</b>                                                                                            | - Ūminė makšties kandidozė<br>- Kandidozinis balanitas                                                                 | 150 mg                                                                                                                                | Vienkartinė dozė.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                            | - Pasikartojančios makšties kandidozės (4 ar daugiau epizodų per metus) gydymas ir profilaktika.                       | Po 150 mg kas trečią parą (1, 4 ir 7 dieną, iš viso – 3 dozės), po to vartojama palaikomoji dozė – po 150 mg vieną kartą per savaitę. | Palaikomoji dozė vartojama 6 mėnesius.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Dermatomikozės</b>                                                                                                      | - <i>tinea pedis</i><br>- <i>tinea corporis</i><br>- <i>tinea cruris</i><br>- <i>candida</i> sukeltos infekcinės ligos | Po 150 mg vieną kartą per savaitę arba po 50 mg vieną kartą per parą.                                                                 | 2-4 savaites, pėdų dermatofitiją ( <i>tinea pedis</i> ) gali tekti gydyti iki 6 savaičių.                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                            | - <i>tinea versicolor</i>                                                                                              | Po 300-400 mg vieną kartą per savaitę.                                                                                                | 1-3 savaites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                            |                                                                                                                        | Po 50 mg vieną kartą per parą                                                                                                         | 2-4 savaites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                            | - Nagų dermatofitija ( <i>tinea unguium</i> )                                                                          | Po 150 mg vieną kartą per savaitę.                                                                                                    | Gydyti reikia tol, kol infekuotą nagą pakeis naujas (neinfekuotas). Rankų pirštų nagai paprastai atauga per 3-6 mėn., kojų – per 6-12 mėn., tačiau jų augimo greitis gali gerokai skirtis (tai priklauso ir nuo amžiaus). Sėkmingai pašalinus ilgai trukusią lėtinę infekciją, nagų forma kartais lieka pakitusi. |
| <b><i>Candida</i> grybelių sukeltų infekcinių ligų profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia ilgalaikė neutropenija</b> |                                                                                                                        | 200-400 mg                                                                                                                            | Gydymą reikia pradėti iki numatomo neutropenijos atsiradimo likus kelioms dienoms ir tęsti dar 7 dienas po to, kai neutropenija                                                                                                                                                                                   |

|  |  |  |                                                                                  |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | išnyksta (neutrofilų kiekis tampa didesnis kaip 1000 ląstelių/mm <sup>3</sup> ). |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------|

### Specialių grupių pacientai

#### *Senyvi žmonės*

Dozavimą reikia keisti, atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. skyrelį „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Jei gydoma vienkartinė doze, jos keisti nereikia. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (įskaitant vaikus), gydymas kartotinėmis flukonazolo dozėmis pradedamas įsotinamąja 50-400 mg paros doze (atsižvelgiant į tai indikacijai rekomenduojamą paros dozę), o tolesnė paros dozė nustatoma remiantis žemiau esančia lentele, atsižvelgiant į indikaciją.

| <b>Kreatinino klirensas (ml/min.)</b> | <b>Procentinė rekomenduojamos dozės dalis</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| >50                                   | 100%                                          |
| ≤50 (ligonis nedializuojamas)         | 50%                                           |
| Ligonis reguliariai dializuojamas     | 100 % po kiekvienos dializės                  |

Pacientams, kuriems reguliariai atliekamos dializės, reikia vartoti 100 % rekomenduojamos dozės po kiekvieno dializės seanso. Tomis dienomis, kai dializės seanso nėra, pacientams reikia vartoti mažesnę dozę pagal kreatinino klirensą.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Duomenų apie ligonius, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug, todėl Diflucan tokiems ligoniams reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### Vaikams

Vaikams negalima vartoti didesnės kaip 400 mg paros dozės.

Vaikų, kaip ir panašiomis ligomis sergančių suaugusių žmonių, infekcinių ligų gydymo trukmė priklauso nuo klinikinės ir grybelių reakcijos. Diflucan vartojama kartą per parą.

Dozavimas vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nurodytas poskyryje „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“. Flukonazolo farmakokinetika vaikų, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme netirta (apie neišnešiotus kūdikius, kuriems yra pirminis inkstų nesubrendimas, žr. toliau).

*28 dienų – 11 metų kūdikiai, pradedantys vaikščioti kūdikiai ir vaikai*

| <b>Indikacijos</b>                                 | <b>Dozavimas</b>                                                                      | <b>Rekomendacijos</b>                                                                                |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Gleivinės kandidozė                              | Pradinė dozė – 6 mg/kg kūno svorio<br>Vėliau vartojama 3 mg/kg kūno svorio paros dozė | Siekiant, kad greičiau nusistovėtų pusiausvyrinė apykaita, pirmąją dieną galima vartoti pradinę dozę |
| - Invazinė kandidozė<br>- Kriptokokinis meningitas | Paros dozė – 6-12 mg/kg kūno svorio.                                                  | Priklauso nuo ligos sunkumo                                                                          |

|                                                                                                                               |                                      |                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| - Palaikomas gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika | 6 mg/kg dozė per parą.               | Priklauso nuo ligos sunkumo.                                                      |
| - Pacientų, kurių imuninė sistema nuslopinta, kandidozės profilaktika                                                         | Paros dozė – 3-12 mg/kg kūno svorio. | Priklauso nuo neutropenijos sunkumo ir trukmės (žr. dozavimą suaugusiems žmonėms) |

#### *12-17 metų paaugliai*

Vaistinio preparato skiriantis specialistas, atsižvelgdamas į amžių bei subrendimo laipsnį, turi nuspręsti, koks dozavimas (rekomenduojamas suaugusiems žmonėms ar vaikams) labiausiai tinka. Klinikiniai duomenys rodo, vaikų organizme flukonazolo klirensas yra didesnis nei suaugusių žmonių. Suaugusiems žmonėms vartojant 100 mg, 200 mg ir 400 mg dozę bei vaikams vartojant atitinkamai 3 mg/kg kūno svorio, 6 mg/kg kūno svorio ir 12 mg/kg kūno svorio dozę, sisteminė ekspozicija būna panaši.

Vaikų lyties organų kandidozės gydymo saugumas ir veiksmingumas neištirtas. Šiuo metu turimi saugumo duomenys aprašyti 4.8 skyriuje. Jei Diflucan būtina gydyti 12-17 paauglių lyties organų kandidozę, dozuoti reikia taip, kaip ir suaugusiems žmonėms.

#### *Išnešioti gimę naujagimiai (0-27 dienų)*

Iš naujagimių organizmo flukonazolas išsiskiria lėtai. Farmakokinetinių duomenų, patvirtinančių dozavimą laiku gimusiems naujagimiams, yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

| <b>Amžiaus grupė</b>                | <b>Dozavimas</b>                                                                                                            | <b>Rekomendacijos</b>                                                 |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Išnešioti naujagimiai (0-14 dienų)  | Kas 72 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 72 val. |
| Išnešioti naujagimiai (15-27 dienų) | Kas 48 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 48 val. |

#### Vartojimo metodas

Diflucan vartojama per burną arba infuzuojama į veną, vartojimo metodas priklauso nuo klinikinės paciento būklės. Vietoj į veną vartojamo flukonazolo pradėjus vartoti geriamojo preparato arba atvirkštinu atveju paros dozės koreguoti nereikia.

Kapsules būtina nuryti sveikas, į valgymo laiką atsižvelgti nereikia.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai, susijusiems azolo dariniais arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Atsižvelgiant į kartotinių dozių sąveikos tyrimo metu gautus duomenis, draudžiama kartu vartoti terfenidino bei kartotines 400 mg ar didesnes Diflucan paros dozes. Diflucan gydomiems ligoniams draudžiama vartoti kitų QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų bei preparatų, kurių metabolizme dalyvauja fermentas P450 (CYP) 3A4, pvz., cisaprido, astemizolo, pimozido, kvinidino ir eritromicino (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Galvos odos dermatofitija (*tinea capitis*)

Buvo tirtas vaikų galvos dermatofitijos gydymas flukonazolu. Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas nėra pranašesnis už grizeofulviną, gydymas buvo veiksmingas mažiau kaip 20 % atvejų. Todėl galvos dermatofitijos gydyti Diflucan negalima.

##### Kriptokokoze

Duomenų apie kitų vietų (pvz., plaučių ar odos) kriptokokozės gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

##### Giliosios endeminės mikoze

Duomenų apie kitų endeminės mikoze formų (*parakokcidioidomikozės*, *limfinės sistemos* ir odos *sporotrichozės* ir *histoplazmozės*) gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

##### Inkstų sistema

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

##### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistema

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai.

Buvo retų su Diflucan vartojimu susijusių sunkaus toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną, atvejų, dažniausiai pacientams, kurie sirgo ir kitomis sunkiomis ligomis. Akivaizdaus ryšio tarp toksinio su Diflucan vartojimu susijusio poveikio kepenims ir flukonazolo paros dozės, gydymo trukmės, paciento lyties ar amžiaus nenustatyta. Nutraukus gydymą, toksinis flukonazolo poveikis kepenims paprastai išnyksta.

Ligonius, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys gydymo Diflucan metu tampa nenormalūs, būtina atidžiai stebėti, nes gali pasireikšti sunkesnis kepenų sutrikimas.

Pacientas turi žinoti galimus sunkaus poveikio kepenims simptomus (tokie simptomai yra sunki astenija, anoreksija, nuolatinis pykinimas, vėmimas ir gelta). Jei jų atsiranda, pacientas privalo nedelsdamas nutraukti flukonazolo vartojimą ir kreiptis į gydytoją.

##### Širdies ir kraujagyslių sistema

Kai kurių azolų, įskaitant Diflucan, vartojimas buvo susijęs su QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje. Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje Diflucan gydytiems pacientams buvo labai retų QT intervalo pailgėjimo bei *torsades de pointes* atvejų. Tokių sutrikimų atsirado sunkiai sergantiems pacientams, kurie turėjo daug rizikos veiksnių, įskaitant širdies struktūrą pažeidžiančias ligas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą bei kitų vaistinių preparatų, kurie galėjo lemti minėtus sutrikimus, vartojimą.

Diflucan būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra minėta širdies ritmo sutrikimą sukelti galinti būklė. Negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą ir yra metabolizuojami citochromo P450 (CYP) 3A4 (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

##### Halofantrinas

Žinoma, kad rekomenduojamomis terapinėmis dozėmis vartojamas halofantrinas ilgina QT intervalą, be to, jis yra CYP3A4 substratas. Dėl šios priežasties flukonazolo vartoti kartu su halofantrinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

##### Odos reakcijos

Retai pacientams gydymo flukonazolu metu atsirado eksfoliacinių odos reakcijų, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė. AIDS sergantiems ligoniams daugelio vaistinių preparatų sukeliamų sunkių odos reakcijų rizika yra didesnė. Jei pacientui gydoma paviršinė grybelių sukelta infekcinė liga ir atsiranda išbėrimas, kurį, manoma, sukėlė flukonazolas, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Jei išbėria ligonį, sergantį invazine ar sistetine grybelių sukelta infekcine

liga, tokį pacientą reikia atidžiai stebėti, ir, atsiradus pūslių arba daugiaformei eritemai, gydymą flukonazolu nutraukti.

#### Padidėjęs jautrumas

Kaip ir vartojant kitokių azolų, buvo retų anafilaksijos atvejų (žr. 4.3 skyrių).

#### Citochromas P450

Flukonazolas yra stiprus CYP2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei Diflucan vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 ir kurių terapinė platuma yra maža, tokį pacientą būtina stebėti (žr. 4.5 skyrių).

#### Terfenadinas

Diflucan mažesnėmis kaip 400 mg paros dozėmis kartu su terfenadinu vartojantį pacientą būtina atidžiai stebėti (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

#### Pagalbinės medžiagos

Kapsulėse yra laktozės monohidrato, todėl šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### *Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti draudžiama*

Cisapridas. Aprašyta atvejų, kai flukonazolo kartu su cisapridu vartojusiems pacientams atsirado širdies sutrikimų, įskaitant *torsades de pointes*. Kontroluoto klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad kartu vartojant flukonazolo (200 mg kartą per parą) bei cisaprido (po 20 mg keturis kartus per parą), reikšmingai padidėja cisaprido koncentracija plazmoje bei pailgėja QTc intervalas. Kartu vartoti flukonazolo ir cisaprido draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Terfenadinas. Kadangi pacientams, vartojusiems azolo grupės preparatų nuo grybelių kartu su terfenadinu, buvo su QTc intervalo pailgėjimu susijusių sunkių širdies ritmo sutrikimų atvejų, atlikti šių vaistinių preparatų sąveikos tyrimai. Vieno tyrimo metu ligonių, vartojusių 200 mg flukonazolo paros dozę, QTc intervalas nepailgėjo. Kito tyrimo metu pacientai vartojo 400 mg ir 800 mg flukonazolo paros dozę. Nustatyta, kad 400 mg ir didesnė flukonazolo paros dozė reikšmingai didina kartu vartojamo terfenadino koncentraciją plazmoje. Kartu vartoti terfenadino ir 400 mg ar didesnę flukonazolo paros dozę draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Jei kartu su terfenadinu vartojama mažesnė nei 400 mg flukonazolo paros dozė, pacientą būtina atidžiai stebėti.

Astemizolas. Flukonazolas gali mažinti kartu vartojamo astemizolo klirensą, todėl didėja jo koncentracija plazmoje ir gali pailgėti QT intervalas bei (retai) prasidėti *torsades de pointes*. Flukonazolo ir astemizolo kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pimozidas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo pimozido metabolizmą. Padidėjusi pimozido koncentracija plazmoje gali ilginti QT, todėl retais atvejais galimas *torsades de pointes*. Flukonazolo ir pimozido kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kvinidinas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo kvinidino metabolizmą. Kvinidino vartojusiems ligoniams buvo QT pailgėjimo ir (retai) *torsades de pointes* atvejų. Flukonazolo ir kvinidino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Eritromicinas. Jei kartu vartojama flukonazolo ir eritromicino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Flukonazolo ir eritromicino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### *Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti nerekomenduojama*

Halofantrinas. Flukonazolas slopina CYP3A4 ir todėl gali didinti halofantrino koncentraciją plazmoje. Jei kartu vartojama flukonazolo ir halofantrino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Minėtų preparatų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu būtina vartoti atsargiai bei kurių dozę reikia koreguoti

Kitų vaistinių preparatų poveikis flukonazolui

Rifampicinas. Kartu su rifampicinu vartojamo flukonazolo AUC sumažėja 25%, pusinės eliminacijos laikas sutrumpėja 20%. Būtina apsvarstyti, ar rifampicinu gydomiems ligoniams nereikia padidinti flukonazolo dozės.

Sąveikos tyrimų metu nustatyta, kad maistas, cimetidinas, antacidiniai vaistiniai preparatai bei būklė po viso kūno radioterapijos po kaulų čiulpų persodinimo geriamojo flukonazolo absorbcijos kliniškai reikšmingai nekeičia.

Flukonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Flukonazolas yra stiprus citochromo P450 (CYP) izofermento 2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei flukonazolo vartojama kartu su kitomis medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C9 ar CYP3A4, be toliau paminėtos pastebėtos ar dokumentuotos sąveikos, gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje. Tokių vaistinių preparatų kartu su flukonazolu reikia vartoti atsargiai, ligoniai turi būti atidžiai stebimi. Nutraukus flukonazolo vartojimą, dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko fermentų slopinimas gali tęstis 4-5 dienas (žr. 4.3 skyrių).

Alfentanilis. Flukonazolą (400 mg) vartojant kartu su į veną vartojamu alfentaniliu (20 µg/kg) sveikiems savanoriams, alfentanilio AUC<sub>10</sub> padidėjo 2 kartus (greičiausiai dėl CYP3A4 slopinimo). Gali prireikti keisti alfentanilio dozę.

Amitriptilinas, nortriptilinas. Flukonazolas stiprina amitriptilino bei nortriptilino poveikį. 5-nortriptilino ir (arba) S-amitriptilino koncentraciją reikia tirti kombinuotojo gydymo pradžioje bei po savaitės. Gali reikėti keisti amitriptilino ar nortriptilino dozę.

Amfotericinas B. Infekuotoms pelėms, kurių imuninė sistema buvo normali ar susilpnėjusi, kartu vartojami flukonazolas ir amfotericinas B sukėlė nestiprų adityvų poveikį grybeliams esant sistemeinei *C. albicans* infekcijai, tačiau intrakranialinės *Cryptococcus neoformans* infekcijos atveju sąveikos neatsirado, o sisteminės *A. fumigatus* infekcijos atveju pasireiškė šių preparatų antagonizmas. Klinikinė šių tyrimų metu gautų duomenų svarba nežinoma.

Antikoagulantai. Po preparato pasirodymo rinkoje gauta pranešimų, kad pacientams, kartu su varfarinu vartojusiems flukonazolo (kaip ir kitų azolų grupės preparatų nuo grybelio), buvo kraujavimo sutrikimų (kraujosrūvų, epistaksės, kraujavimo iš virškinimo trakto, hematurijos ir juodų išmatų atsiradimo) atvejų, susijusių su protrombino laiko pailgėjimu. Kombinuotojo gydymo flukonazolu ir varfarinu metu protrombino laikas pailgėjo iki 2 kartų, tikėtina tokio poveikio priežastis – su CYP2C9 susijusio varfarino metabolizmo slopinimas. Pacientams, kurie vartoja flukonazolą kartu su kumarino tipo antikoaguliantais, reikia atidžiai matuoti protrombino laiką. Gali prireikti koreguoti varfarino dozę.

Benzodiazepinai (trumpai veikiantys), pvz.: midazolamas, triazolamas. Flukonazolas reikšmingai didina geriamojo midazolamo koncentraciją bei psichomotorinį poveikį. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 7,5 mg geriamojo midazolamo doze, midazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 3,7 ir 2,2 karto. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 0,25 mg geriamojo

triazolamo doze, triazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 4,4 ir 2,3 karto. Vartojant kartu flukonazolą, triazolamo poveikis sustiprėjo ir pailgėjo. Jei flukonazolo vartojantį pacientą būtina gydyti benzodiazepinu, reikia apsvastyti, ar nereikia sumažinti benzodiazepino dozės, ir ligonį tinkamai stebėti.

Karbamazepinas. Flukonazolas slopina karbamazepino metabolizmą ir 30% didina koncentraciją serume. Gali pasireikšti toksinis karbamazepino poveikis. Atsižvelgiant į nustatytą koncentraciją bei poveikį, gali reikėti koreguoti karbamazepino dozę.

Kalcio kanalų blokatoriai. Kai kurie kalcio kanalų antagonistai (nifedipinas, isradipinas, amlodipinas, verapamilis ir felodipinas) metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4. Flukonazolas gali didinti sisteminę kalcio kanalų antagonistų ekspoziciją. Pacientą rekomenduojama dažnai tirti, ar neatsiranda nepageidaujamų reiškinių.

Celekoksibas. Klinikinio tyrimo metu kartu su 200 mg flukonazolo paros doze vartoto celekoksibo (vartota 200 mg dozė)  $C_{max}$  padidėjo 68%, AUC - 134%. Ligoniams, kurie vartoja flukonazolą, celekoksibo dozę gali reikėti mažinti dvigubai.

Ciklofosfamidą. Kartu vartojant ciklofosfamido bei flukonazolo, didėja bilirubino ir kreatinino koncentracija serume. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau reikia turėti omenyje bilirubino ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimo riziką.

Fentanilis. Pranešta apie vieną mirtiną apsinuodijimo fentaniliu atvejį, kuris galėjo būti susijęs su fentanilio ir flukonazolo sąveika. Be to, su sveikais savanoriais nustatyta, kad flukonazolas reikšmingai ilgina fentanilio eliminaciją. Padidėjus fentanilio koncentracijai, gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas. Pacientą būtina atidžiai stebėti, nes galimas kvėpavimo slopinimas. Gali reikėti koreguoti fentanilio dozę.

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai. Jei kartu vartojama flukonazolo bei HMG-KoA reduktazės inhibitorių, kurių metabolizme dalyvauja CYP3A4 (pvz., atorvastatino, simvastatino) ar CYP2C9 (pvz., fluvastatino), didėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Jei minėtų preparatų kartu vartoti būtina, reikia stebėti, ar neatsiranda miopatijos ar rabdomiolizės simptomų, bei tirti kreatininkinazės koncentraciją. Jei gerokai padidėja kreatininkinazės koncentracija arba diagnozuojama ar įtariama miopatija ar rabdomiolizė, gydymą HMG-CoA inhibitoriais būtina nutraukti.

Imuninę sistemą slopinantys preparatai (t. y. ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas)

Ciklosporinas. Flukonazolas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją ir AUC. Kombinuotojo gydymo flukonazolu (200 mg per parą) ir ciklosporinu (2,7 mg/kg kūno svorio per parą) metu ciklosporino AUC padidėjo 1,8 karto. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau ciklosporino dozę reikia mažinti atsižvelgiant į jo koncentraciją.

Everolimuzas. Tyrimų *in vivo* ir *in vitro* neatlikta, tačiau flukonazolas, slopindamas CYP3A4, gali didinti everolimuzo koncentraciją serume.

Sirolimuzas. Flukonazolas didina sirolimuzo koncentraciją plazmoje, galbūt dėl su CYP3A4 ir P-glikoproteinu susijusio metabolizmo slopinimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau sirolimuzo dozę būtina koreguoti atsižvelgiant į poveikį bei koncentraciją.

Takrolimuzas. Flukonazolas gali didinti geriamojo takrolimuzo koncentraciją serume iki 5 kartų, kadangi slopinamas su CYP3A4 susijęs takrolimuzo metabolizmas žarnyne. Reikšmingų į veną vartojamo takrolimuzo farmakokinetikos parametrų pokyčių nenustatyta. Padidėjusi takrolimuzo koncentracija buvo susijusi su nefrotoksinio poveikiu. Geriamojo takrolimuzo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją.

Losartanas. Flukonazolas slopina losartano vartimą veikliuoju metabolitu (E-3174), nuo kurio labiausiai priklauso vartojant losartano pasireiškiantis antagonistinis poveikis angiotenzino II receptoriams. Pacientai privalo nuolat matuoti kraujospūdį.

Metadonas. Flukonazolas gali didinti metadono koncentraciją serume. Gali reikėti koreguoti metadono dozę.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo. Flukonazolas kartu vartojamo flurbiprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidina atitinkamai 23% ir 81%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien flurbiprofeno. Be to, jei flukonazolo vartojama kartu su receminiu ibuprofenu (400 mg doze), farmakologinį poveikį sukeliančio aktyviojo izomero, t. y. S-(+)-ibuprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidėja atitinkamai 15% ir 82%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien raceminio ibuprofeno.

Nors specifinių tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti sisteminę kitų NVNU, kuriuos metabolizuoja CYP2C9 (pvz., naprokseno, lornoksikamo, meloksikamo ir diklofenako), ekspoziciją. Rekomenduojama pacientą dažnai tirti, ar neatsiranda su NVNU vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių ar toksinio poveikio. Gali reikėti koreguoti NVNU dozę.

Fenitoinas. Flukonazolas slopina fenitoino metabolizmą kepenyse. Vartojant kartotines 200 mg flukonazolo ir 250 mg į veną švirkščiamo fenitoino dozes, fenitoino AUC<sub>24</sub> padidėjo 75%,  $C_{\min}$  - 128%. Jei šių vaistinių preparatų vartojama kartu, siekiant išvengti toksinio fenitoino poveikio, reikia tirti fenitoino koncentraciją serume.

Prednizonas. Gautas pranešimas apie atvejį, kai pacientui, kuriam buvo persodintos kepenys ir kuris vartojo prednizono, po trijų mėnesių trukmės gydymo flukonazolu nutraukimo atsirado ūminis antinksčių žievės nepakankamumas. Flukonazolo vartojimo nutraukimas tikriausiai padidino CYP3A4 aktyvumą, todėl sustiprėjo prednizono metabolizmas. Jei pacientas ilgai vartojo flukonazolo ir prednizono, būtina atidžiai stebėti, ar po gydymo flukonazolu nutraukimo neatsiranda antinksčių žievės nepakankamumo.

Rifabutinas. Flukonazolas didina rifabutino koncentraciją serume, todėl rifabutino AUC padidėja iki 80%. Buvo atvejų, kai ligoniams, kartu vartojusiems rifabutino ir flukonazolo, pasireiškė uveitas. Kombinuotojo gydymo atveju reikia turėti omenyje galimus toksinio rifabutino poveikio simptomus.

Sakvinaviras. Flukonazolas padidino sakvinaviro AUC ir  $C_{\max}$  atitinkamai maždaug 50% ir 55%, kadangi slopina CYP3A4 veikiamą sakvinaviro metabolizmą kepenyse bei slopina P-glikoproteiną. Sąveika su sakvinaviru / ritonaviru netirta, bet gali būti dar stipresnė. Gali prireikti koreguoti sakvinaviro dozę.

Sulfonilkarbamidai. Nustatyta, kad flukonazolas ilgina kartu vartojamų geriamųjų sulfonilkarbamidų (pvz., chlorpropamido, glibenklamido, glipizido, tolbutamido) pusinės eliminacijos iš sveikų savanorių serumo laiką. Jei minėtų preparatų vartojama kartu, reikia dažnai tirti gliukozės koncentraciją kraujyje bei atitinkamai mažinti sulfonilkarbamido dozę.

Teofilinas. Placebu kontroliuoto sąveikos tyrimo metu 14 dienų vartotas flukonazolas (200 mg dozė) 18% sumažino vidutinį teofilino plazmos klirensą. Jei flukonazolo vartoja pacientas, gydomas didelėmis teofilino dozėmis, arba dėl kitų priežasčių yra padidėjusi toksinio teofilino poveikio rizika, ligonį reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksinio teofilino poveikio požymių. Jei atsiranda toksinio poveikio požymių, gydymą reikia koreguoti.

Žiėmės alkaloidai. Nors tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti žiėmės alkaloidų (pvz., vinkristino ir vinblastino) koncentraciją plazmoje, todėl gali pasireikšti neurotoksinis poveikis. Galima jo priežastis yra CYP3A4 slopinantis poveikis.

Vitaminas A. Gautas pranešimas apie atvejį, kai vienam pacientui, vartojusiam all-trans-retinoinės rūgšties (rūgštinės vitamino A formos) ir flukonazolo, atsirado su CNS susijęs nepageidaujamas smegenų pseudonaviką primenantis poveikis, išnykęs po gydymo flukonazolu nutraukimo. Šių

vaistinių preparatų kartu vartoti galima, bet reikia turėti omenyje galimą su CNS susijusį nepageidaujamą poveikį.

Vorikonazolas (CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius). Tyrimo metu 8 sveiki savanoriai vartojo geriamojo vorikonazolo (400 mg kas 12 val. 1 dieną, po to 200 mg kas 12 val. 2,5 dienos) ir geriamojo flukonazolo (400 mg 1 dieną, po to 200 mg kas 24 val. 4 dienas). Vorikonazolo  $C_{max}$  ir AUC $_{\tau}$  vidutiniškai padidėjo atitinkamai 57% (90% PI: 20%, 107%) ir 79% (90% PI: 40%, 128%). Kiek reikia sumažinti vorikonazolo ir flukonazolo dozę ir (arba) jos vartojimo dažnumą, kad minėto poveikio neatsirastų, nenustatyta. Jei po flukonazolo pavartojimo vartojama vorikonazolo, būtina stebėti, ar neatsiranda su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Zidovudinas. Flukonazolas zidovudino  $C_{max}$  ir AUC didina atitinkamai 84% ir 74%, kadangi maždaug 45% sumažėja geriamojo zidovudino klirensas. Kartu su flukonazolu vartojamo zidovudino pusinės eliminacijos laikas padidėjo maždaug 128%. Šių vaistinių preparatų kartu vartojančius pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda su zidovudinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Galima apsvarstyti zidovudino dozės sumažinimą.

Azitromicinas. Atviro atsitiktinių imčių trijų kryžminių grupių tyrimo, kuriame dalyvavo 18 sveikų savanorių, metu vertintas vienkartinės 1200 mg geriamojo azitromicino dozės poveikis vienkartinės 800 mg geriamojo flukonazolo dozės farmakokinetikai bei flukonazolo poveikis azitromicino farmakokinetikai. Reikšmingos farmakokinetinės flukonazolo ir azitromicino sąveikos neatsirado.

Geriamieji kontraceptikai. Atlikti du kartotinėmis dozėmis vartojamo flukonazolo ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetinės sąveikos tyrimai. 50 mg flukonazolo paros dozė hormonų koncentracijos reikšmingai neveikė, o 200 mg dozė etinilestradiolio AUC didino 40%, levonorgestrelio - 24%. Vadinasi, netikėtina, kad tokių kartotinių flukonazolo dozių vartojimas turėtų įtakos sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Buvo stebėta keli šimtai nėščių moterų, pirmąjį nėštumo trimestrą vartojusių standartines vienkartinės ar kartotines flukonazolo dozes (mažiau nei 200 mg per parą), nepageidaujamo poveikio vaisiui neatsirado. Buvo atvejų, kai moterų, kurios nėštumo laikotarpiu tris mėnesius ar ilgiau nuo koksidioidomikozės vartojo dideles flukonazolo dozes (400-800 mg per parą), naujagimiams atsirado dauginių apsigimimų, įskaitant brachicefaliją, ausų displaziją, gigantišką priekinį mopenėlį, šlaunikaulio išlinkimą bei stipinkaulio ir žastikaulio sinostozę. Koks ryšys tarp flukonazolo vartojimo ir tokių sutrikimų, neaišku.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Įprastinę flukonazolo dozę nėščioms moterims galima trumpai vartoti tik neabejotinai būtinu atveju.

Didelėmis flukonazolo dozėmis ar (arba) ilgai nėščias moteris galima gydyti tik tuo atveju, jei infekcinė liga kelia pavojų gyvybei.

##### Žindymas

Flukonazolo patenka į moters pieną, koncentracija būna mažesnė nei plazmoje. Išgėrus vienkartinę įprastinę 200 mg ar mažesnę flukonazolo dozę, maitinti krūtimi galima. Jei preparato vartojama kartotinai ar didelėmis dozėmis, krūtimi maitinti nerekomenduojama.

##### Vaisingumas

Flukonazolas žiurkių patinų ir patelių vislumo nekeitė (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Diflucan poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia įspėti, kad vartojant Diflucan gali pradėti svaigti galva ar prasidėti traukuliai (žr. 4.8 skyrių) ir kad atsiradus tokių simptomų, vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

Dažniausios ( $> 1/10$ ) nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, yra galvos skausmas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, alanino amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas ir išbėrimas.

Toliau išvardyti pastebėti ar pranešti nepageidaujami gydymo Diflucan metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų atvejai pagal dažnumą suskirstyti taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $\leq 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $\leq 1/1\,000$ ), labai reti ( $\leq 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

| Organų sistemų klasė                   | Dažni<br>(nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )        | Nedažni<br>(nuo $\geq 1/1\,000$ iki $\leq 1/100$ )                | Reti<br>(nuo $\geq 1/10\,000$ iki $\leq 1/1\,000$ )                  |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai |                                                  | Anemija                                                           | Agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija          |
| Imuninės sistemos sutrikimai           |                                                  |                                                                   | Anafilaksija                                                         |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai      |                                                  | Apetito sumažėjimas                                               | Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija           |
| Psichikos sutrikimai                   |                                                  | Somnolencija, nemiga                                              |                                                                      |
| Nervų sistemos sutrikimai              | Galvos skausmas                                  | Traukuliai, parestezija, galvos svaigimas, skonio pojūčio pokytis | Tremoras                                                             |
| Ausų ir labirintų sutrikimai           |                                                  | Galvos sukimasis                                                  |                                                                      |
| Širdies sutrikimai                     |                                                  |                                                                   | Torsade de pointes (žr. 4.4 skyrių), QT pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių) |
| Virškinimo trakto sutrikimai           | Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas | Vidurių užkietėjimas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos džiuvimas |                                                                      |

|                                                            |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>         | Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių) | Cholestazė (žr. 4.4 skyrių), gelta (žr. 4.4 skyrių), bilirubino koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)             | Kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių nekrozė (žr. 4.4 skyrių), hepatitas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                      |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                 | Išbėrimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                                                                             | Vaistinio preparato sukelta erupcija (žr. 4.4 skyrių), dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas | Toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių), Stivenso ir Džonsono sindromas (žr. 4.4 skyrių), ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (žr. 4.4 skyrių), eksfoliacinis dermatitas, angioneurozinė edema, veido edema, alopecija |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>   |                                                                                                                                                                                                        | Mialgija                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> |                                                                                                                                                                                                        | Nuovargis, bendrasis negalavimas, astenija, karščiavimas                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |

#### Vaikai

Klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kuriuos atliekant lyties organų kandidozė nebuvo gydoma, pasireiškusio nepageidaujamo poveikio bei laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių pobūdis bei dažnumas buvo panašus į būdingą suaugusiems pacientams.

### **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie Diflucan perdozavusiems žmonėms atsiradusias haliucinacijas ir paranoidinį elgesį.

Perdozavus gali būti veiksmingas simptominis gydymas (palaikomosios priemonės, prireikus – skrandžio plovimas).

Didelė flukonazolo dalis išskiriama su šlapimu, todėl jo eliminaciją tikriausiai skatina išskiriamo šlapimo tūrio didinimas. Trijų valandų hemodializė flukonazolo koncentraciją plazmoje sumažina maždaug 50%.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

#### Klasifikavimas pagal ATC

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio preparatai nuo grybelių, triazolo dariniai, ATC kodas – J02AC01.

### Veikimo mechanizmas

Flukonazolas yra triazolo darinių grupės vaistinis preparatas nuo grybelių. Pagrindinis jo veikimo mechanizmas yra grybelių citochromo P-450 sukulto 14-alfa lanosterolio demetilavimo, t. y. svarbiausio grybelių ergosterolio sintezės etapo, slopinimas. 14-alfa-metil-sterolių kaupimasis koreliuoja su ergosterolio kiekio grybelių ląstelių membranose sumažėjimu ir tai gali būti priešgrybelinio flukonazolo poveikio priežastis. Nustatyta, kad flukonazolas selektyviau veikia grybelio citochromo P-450 fermentus nei įvairias žinduolių citochromo P-450 fermentų sistemas.

Ne ilgiau kaip 28 dienas vartota 50 mg Diflucan dozė testosterono koncentracijos vyrų plazmoje ir steroidų koncentracijos vaisingo amžiaus moterų plazmoje nekeitė. 200-400 mg flukonazolo paros dozė kliniškai reikšmingo poveikio sveikų savanorių vyrų endogeninių steroidų koncentracijai ir reakcijai į stimuliaciją AKTH nesukėlė. Sąveikos tyrimų su antipirinu metu nustatyta, kad jo metabolizmo vienkartinė ar kartotinai vartojama 50 mg flukonazolo dozė nekeičia.

### Jautrumas *in vitro*

*In vitro* flukonazolas sukelia priešgrybelinį poveikį daugumai labiausiai kliniškai paplitusių *Candida* rūšių (įskaitant *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Daug *C. glabrata* rūšių yra jautrios, o *C. krusei* – atsparios flukonazolo poveikiui.

Flukonazolas *in vitro* sukelia poveikį *Cryptococcus neoformans*, *Cr. gattii* bei endeminiais pelėsiniais mikroorganizmams *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ir *Paracoccidioides brasiliensis*.

### FK/FD ryšys

Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas ryšys tarp MSK ir veiksmingumo gydant įvairias eksperimentines *Candida* rūšių sukeltas mikozeles. Klinikinių tyrimų metu nustatytas linijinis ryšys AUC ir flukonazolo dozės (santykis beveik 1:1). Taip pat yra tiesioginis (nors ir ne absoliutus) ryšys tarp AUC ar dozės ir reikiamos klinikinės reakcijos gydant burnos kandidozę bei kiek silpnesnis ryšys gydant kandidemiją. Išgijimo tikimybė yra mažesnė, jei infekcinę ligą sukėlė padermės, kurių flukonazolo MSK yra didesnė.

### Atsparumo atsiradimo mechanizmas (-ai)

*Candida* rūšių atsparumas azolų grupės priešgrybeliniams preparatams gali atsirasti keliais mechanizmais. Grybelių padermėms, kuriose vienu ar keliais minėtais mechanizmais pasireiškia atsparumas, būdinga didelė minimali slopinamoji flukonazolo koncentracija (MSK), o tai neigiamai veikia veiksmingumą *in vivo* ir klinikinėmis sąlygomis.

Gauta pranešimų apie superinfekciją, kurią sukėlė kitokios nei *C. albicans* *Candida* rūšys, kurios dažnai būna natūraliai atsparios flukonazolo poveikiui (pvz., *Candida krusei*). Tokiais atvejais gali reikėti skirti alternatyvų gydymą nuo grybelių.

### Jautrumo ribos (pagal EUCAST)

Remiantis farmakokinetinių/farmakodinaminių (FK/FD) duomenų analize, jautrumu *in vitro* ir klinicine EUCAST-AFST (Europos jautrumo antimikrobiniais vaistiniams preparatams tyrimų komiteto priešgrybelinio jautrumo grupės, *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) reakcija, buvo nustatytos *Candida* rūšių jautrumo flukonazolui ribos (EUCAST racionalaus flukonazolo vartojimo dokumentas (2007 m.), 2 versija). Jautrumo ribos buvo suskirstytos į su rūšimis nesusijusias jautrumo ribas, kurios buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo, bei į su dažniausiai žmonių infekcines ligas sukeliančiomis rūšimis susijusias jautrumo ribas. Šios jautrumo ribos pateikiamos žemiau esančioje lentelėje.

| Priešgrybelinis preparatas | Su rūšimis susijusios jautrumo ribos (S</R>) |                         |                       |                             |                           | Su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos <sup>A</sup> S</R> |
|----------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                            | <i>Candida albicans</i>                      | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                           |
| Flukonazolas               | 2/4                                          | ND                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                       |

J = jautrios, A = atsparios

A = su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo. Šias jautrumo ribas galima naudoti tik mikroorganizmams, kurie neturi specifinių jautrumo ribų.

-- = jautrumo tyrimų atlikti nerekomenduojama, kadangi šių rūšių sukeltų infekcinių ligų gydymas šiuo vaistiniu preparatu yra mažai veiksmingas.

ND = nepakanka duomenų, ar šis vaistinis preparatas yra tinkamas pasirinkimas gydant šių rūšių sukeltas infekcines ligas.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Į veną vartojamo ar geriamojo flukonazolo farmakokinetinės savybės yra panašios.

### Absorbcija

Išgertas flukonazolas absorbuojamas gerai, koncentracija plazmoje (ir sisteminis biologinis prieinamumas) būna daugiau kaip 90% koncentracijos, atsirandančios po preparato suleidimo į veną. Kartu vartojamas maistas išgerto preparato absorbcijos neveikia. Vaistinio preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda po 0,5-1,5 val. Koncentracija plazmoje būna proporcinga suvartotai dozei. Preparato vartojant kartotinai kartą per parą, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 4-5 dienas. Jei 1 dieną pavartojama dvigubai didesnė už įprastinę paros dozę įsotinamoji dozė, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 2 dienas.

### Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris maždaug atitinka bendrąjį organizmo vandens tūrį. Prie plazmos baltymų jungiasi nedaug (11-12%) pavartotos dozės.

Flukonazolas gerai išsiskverbia į visus tirtus audinius. Flukonazolo koncentracija seilėse ir skrepliuose būna panaši į koncentraciją plazmoje. Pacientų, sergančių grybelių sukeltu meningitu, cerebrospinaliniame skystyje flukonazolo koncentracija būna maždaug 80% koncentracijos plazmoje.

Odoje flukonazolo koncentracija būna didelė: raginiame sluoksnyje, epidermyje, dermoje ir išskiriamame prakaito koncentracija būna didesnė už koncentraciją serume. Flukonazolas kaupiasi raginiame sluoksnyje. Kartą per parą vartojant 50 mg dozę, flukonazolo koncentracija po 12 dienų buvo 73 µg/g, o po gydymo nutraukimo praėjus 7 dienoms ji buvo 5,8 µg/g. Kartą per savaitę vartojant 150 mg dozę, flukonazolo koncentracija raginiame sluoksnyje 7 dieną buvo 23,4 µg/g, o po antrosios dozės pavartojimo praėjus 7 dienoms ji buvo 7,1 µg/g.

Flukonazolo koncentracija naguose po 4 mėnesių gydymo kartą per parą vartojama 150 mg doze buvo 4,05 µg/g sveikuose ir 1,8 µg/g pažeistuose naguose, o po gydymo nutraukimo praėjus 6 mėnesiams, naguose flukonazolo vis dar buvo randama.

### Biotransformacija

Tik labai nedidelė flukonazolo dalis yra metabolizuojama. Tik 11% radioaktyvios dozės išsiskiria su šlapimu pakitusiu pavidalu. Flukonazolas yra selektyvaus poveikio izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Be to, flukonazolas yra izofermento CYP2C19 inhibitorius.

### Ekskrecija

Flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 30 valandų. Daugiausia preparato išskiriama per inkstus: maždaug 80% pavartotos dozės išskiriama su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Flukonazolo klirensas yra proporcingas kreatinino klirensui. Duomenų apie kraujyje esančius metabolitus nėra.

Ilgas pusinės eliminacijos iš plazmos laikas leidžia preparato vartoti kartą per parą gydant makšties kandidozę ir kartą per savaitę gydant kitas ligas.

#### Farmakokinetika, jei yra inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu yra sunkus inkstų nepakankamumas ( $GFR < 20 \text{ ml/min.}$ ), pusinės eliminacijos laikas pailgėja nuo 30 val. iki 98 val. Dėl šios priežasties tokiems pacientams reikia mažinti dozę. Flukonazolas pašalinamas hemodializės ir kiek mažesniais kiekiais pilvaplovės dializės metu. Per trijų valandų hemodializę iš kraujo pašalinama maždaug 50% flukonazolo.

#### Farmakokinetika vaikų organizme

Farmakokinetiniai duomenys įvertinti apibendrinus 5 tyrimų, kuriuose dalyvavo 113 vaikų, rezultatus: 2 tyrimai buvo vienkartinės dozės, 2 – kartotinių dozių, viename dalyvavo neišnešioti naujagimiai. Vieno tyrimo duomenų vertinti nebuvo galima, nes jam įpusėjus buvo pakeista farmacinė preparato forma. Yra papildomų duomenų, gautų iš tyrimo, kai preparato vartota ne pagal indikaciją.

9 mėnesių – 15 metų vaikams pavartojus 2-8 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozę, 1 mg/kg kūno svorio dozei AUC buvo maždaug  $38 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ . Vartojant kartotines dozes, vidutinis flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 15-18 val., pasiskirstymo tūris – maždaug 880 ml/kg kūno svorio. Pavartojus vienkartinę dozę, pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo ilgesnis (maždaug 24 val.). Panašus pusinės flukonazolo eliminacijos iš plazmos laikas buvo 11 parų – 11 mėnesių kūdikiams į veną sušvirkštus vienkartinę 3 mg/kg kūno svorio dozę. Tokio amžiaus pacientų organizme pasiskirstymo tūris buvo maždaug 950 ml/kg kūno svorio.

Duomenų apie flukonazolo farmakokinetiką naujagimių organizme yra nedaug: farmakokinetiniai tyrimai atlikti tik su neišnešiotais naujagimiais. Vidutinis amžius, kai suleista pirmoji dozė, buvo 24 val. (9-36 val.), vidutinis kūno svoris gimus buvo 0,9 kg (0,75-1,10 kg). Tyrime dalyvavo 12 neišnešiotų naujagimių, gestacinio amžiaus vidurkis buvo maždaug 28 savaitės. Septyni pacientai baigė visą protokole numatytą tyrimą ir suvartojo ne daugiau kaip penkias 6 mg/kg kūno svorio dozes, kurios infuzuotos į veną kas 72 val. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas pirmąją parą buvo 74 (44-185) val., 7 parą jis sumažėjo ir buvo vidutiniškai 53 (30-131) val., 13 parą – 47 (27-68) val. Plotas po koncentracijos kreive 1 parą buvo 271 (173-385)  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ , 7 parą padidėjo ir buvo vidutiniškai 490 (292-734)  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ , 13 parą sumažėjo ir buvo vidutiniškai 360 (167-566)  $\mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ . Pasiskirstymo tūris 1 parą buvo 1183 (1070-1470) ml/kg kūno svorio, vėliau didėjo ir 7 parą buvo vidutiniškai 1184 (510-130) ml/kg kūno svorio, 13 parą – 1328 (1040-1680) ml/kg kūno svorio.

#### Farmakokinetika senyvų žmonių organizme

Farmakokinetikos tyrime dalyvavę 22 žmonės, kurių amžius buvo nuo 65 metų ar vyresni, vartojo vienkartinę 50 mg geriamojo flukonazolo dozę. Dešimt pacientų tuo pat metu vartojo ir diuretikų.  $C_{\max}$  buvo 1,54  $\mu\text{g/ml}$ , ji atsirado po dozės pavartojimo praėjus 1,3 val. Vidutinis AUC buvo  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g}\cdot\text{val./ml}$ , vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 46,2 val. Šie farmakokinetiniai parametrai buvo didesni nei atitinkami sveikų jaunų vyrų savanorių rodmenys. Kartu vartojami diuretikai AUC ar  $C_{\max}$  reikšmingai nekeitė. Be to, kreatinino klirensas (74 ml/min.), procentinė su šlapimu išsiskyrusi nepakitęs vaistinio preparato dalis (0-24 val., 22%) ir apskaičiuotas flukonazolo inkstų klirensas (0,124 ml/min./kg kūno svorio) senyvų žmonių organizme paprastai buvo mažesni nei atitinkami rodmenys jaunesnių savanorių organizme. Manoma, kad flukonazolo farmakokinetikos pokyčiai senyvų žmonių organizme yra susiję su pablogėjusia tokių ligonių inkstų funkcija.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

### Kancerogeninis poveikis

Pelėms bei žiurkėms, kurioms 24 mėnesius girdytos 2,5 mg/kg kūno svorio, 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio flukonazolo paros dozės (maždaug 2-7 kartus viršijančios žmonėms rekomenduojamą dozę), kancerogeninio poveikio neatsirado. Žiurkių patinams, vartojusiems 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio paros dozes, dažniau atsirado kepenų ląstelių adenoma.

### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patinams ir patelėms girdytos 5 mg/kg kūno svorio, 10 mg/kg kūno svorio ar 20 mg/kg kūno svorio bei parenteriniu būdu vartotos 5 mg/kg kūno svorio, 25 mg/kg kūno svorio, 75 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozės poveikio vislumui nedarė.

5 mg/kg kūno svorio ar 10 mg/kg kūno svorio dozės poveikio vaisiui nesukėlė. 25 mg/kg kūno svorio, 50 mg/kg kūno svorio ir didesnės dozės sukėlė anatominių sklaidos defektų (papildomų šonkaulių, inkstų geldelių išsiplėtimo) atsiradimo padažnėjimą bei pailgino kaulėjimą. 80-320 mg/kg kūno svorio dozės dažnino žiurkių embriono ir vaisiaus žuvimą bei sukėlė vaisiaus sklaidos defektų (banguotų šonkaulių, nesuaugusio gomurio ir nenormalaus kaukolės ir snukio kaulėjimo atsiradimą).

Girdoma 20 mg/kg kūno svorio dozė šiek tiek pailgino laikotarpį iki vaikavimosi, o 20 mg/kg kūno svorio ir 40 mg/kg kūno svorio į veną sušvirkšta dozė kelioms patelėms sukėlė distociją ir pailgino vaikavimąsi. Tokių dozių sukeltas vaikavimosi sutrikimas pasireiškė nedideliu negyvų jauniklių atsivedimo padažnėjimu ir išgyvenusių jauniklių skaičiaus sumažėjimu. Poveikis žiurkių vaikavimuisi yra susijęs su rūšiai specifiniu estrogenų sintezę slopinančiu didelių flukonazolo dozių poveikiu. Flukonazolu gydomoms moterims tokių hormoninių pokyčių nepasireiškė (žr. 5.1 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Laktozė monohidratas

Kukurūzų krakmolai

Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis

Magnio stearatas

Natrio laurilsulfatas

#### Kapsulės korpusas

50 mg kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Patent mėlynasis V (E131)

100 mg kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Eritrozinas (E127)

Patent mėlynasis V (E131)

150 mg kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Patent mėlynasis V (E131)

200 mg kapsulės

Želatina

Titano dioksidas (E171)

Eritrozinas (E127)

Patent mėlynasis V (E131 )  
Indigo karminas (E132)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas (glazūra), juodasis geležies oksidas, N-butilo alkoholis, dehidratuotas alkoholis, išgrynintas vanduo, propilenglikolis, pramoninis metilintas spiritas, izopropilo alkoholis, stiprus amoniako tirpalas, kalio hidroksidas.

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

50 mg ir 150 mg kapsulės: skaidri PVC lizdinė plokštelė arba balta matinė PVC/PVDC lizdinė plokštelė, dengta aliuminio folija.

100 mg ir 200 mg kapsulės: skaidri PVC lizdinė plokštelė arba balta matinė PVC lizdinė plokštelė, dengta aliuminio folija.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 arba 500 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

## **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Naujausia vaistinio preparato charakteristikų santraukos redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml geriamasis tirpalas  
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml geriamojo tirpalo yra 5 mg flukonazolo.

Pagalbinės medžiagos: 1 ml geriamojo tirpalo yra 0,1334 g sacharozės ir 0,9635 g glicerolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas, už vandenį šiek tiek klampesnis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Diflucan gydomos toliau išvardytos grybelių sukeltos infekcinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

Diflucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Kriptokokinis meningitas (žr. 4.4 skyrių).
- Kokcidioidomikozė (žr. 4.4 skyrių).
- Invazinė kandidozė.
- Gleivinės kandidozė, įskaitant burnos ir ryklės, stemplės kandidozę, kandiduriją bei lėtinę odos ir gleivinės kandidozę.
- Lėtinė atrofinei burnos kandidozė (dantų protezų sukeltos burnos opos), jeigu nepakanka burnos higienos ar lokalaus gydymo.
- Ūminė arba pasikartojanti makšties kandidozė, jeigu netinka lokalus gydymas.
- Kandidozinis balanitas, jeigu netinka lokalus gydymas.
- Dermatomikozės, įskaitant pėdų (*tinea pedis*), kūno (*tinea corporis*) ar blauzdų (*tinea cruris*) dermatofitiją, įvairiaspalvę dedervinę (*tinea versicolor*) ir *candida* grybelių sukeltą odos infekcinę ligą, kai reikia sisteminio gydymo.
- Nagų dermatofitija (*Tinea unguium*), jeigu nusprendžiama, kad kiti vaistiniai preparatai netinka.

Diflucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytų infekcinių ligų profilaktikai.

- Kriptokokinio meningito atkryčio profilaktika pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika.
- Burnos, ryklės ir stemplės kandidozės atkryčio profilaktika ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra didelė ligos atkryčio rizika.
- Makšties kandidozės pasikartojimo (4 ar daugiau epizodų per metus) rizikai mažinti.

- *Candida* grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika pacientams, kuriems yra ilgalaikė neutropenija (pvz., pacientams, kurie serga kraujo piktybinėmis ligomis ir yra gydomi chemoterapija arba pacientams, kuriems persodintos kamieninės hemopoezinės ląstelės [žr. 5.1 skyrių]).

Diflucan vartojimo indikacijos išnešiotiems naujagimiams, kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams, vaikams ir paaugliams (0-17 metų)

Diflucan vartojamas gleivinės (burnos ir ryklės, stemplės) kandidozei, invazinei kandidozei, kriptokokiniam meningitui gydyti bei kandidozės profilaktikai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta. Diflucan galima vartoti palaikomajam gydymui, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą galima pradėti dar neturint pasėlio ar kitokių laboratorinių tyrimų rezultatų, tačiau juos gavus, antiinfekcinį gydymą reikia tinkamai koreguoti.

Būtina atsižvelgti į oficialias vietines priešgrybelinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Flukonazolo dozė turi būti parinkta atsižvelgiant į grybelių infekcijos rūšį ir sunkumą. Jei infekcinei ligai išgydyti reikia vartoti kartotines dozes, preparato vartojama tol, kol klinikinių arba laboratorinių tyrimų duomenimis patvirtinama, kad aktyvi grybelių sukelta infekcija išnyko. Vaistinio preparato pavartojus per trumpai, aktyvi infekcija gali atsinaujinti.

### Suaugę žmonės

| Indikacijos         |                                                                                                                                     | Dozavimas                                                                      | Gydymo trukmė                                                                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kriptokokoze</b> | - Kriptokokinio meningito gydymas.                                                                                                  | Įsotinamoji dozė – 400 mg pirmąją parą. Po to vartojama 200-400 mg paros dozė. | Paprastai gydoma mažiausiai 6-8 savaites. Jei yra gyvybei pavojinga infekcinė liga, paros dozė galima didinti iki 800 mg. |
|                     | - Palaikomasis gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika. | 200 mg per parą.                                                               | Neribotą laikotarpį vartojama 200 mg paros dozė.                                                                          |

|                                                                                                                     |                                      |                                                                                       |                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kokcidioidomikozė</b>                                                                                            |                                      | 200-400 mg paros dozė.                                                                | Nuo 11 iki 24 mėnesių ar ilgiau, atsižvelgiant į paciento būklę. Gydant kai kurias infekcines ligas, ypač meningines ligas, apsvarsčius galima skirti 800 mg dozę per parą.  |
| <b>Invazinė kandidozė</b>                                                                                           |                                      | Įsotinamoji dozė – 800 mg pirmąją parą. Po to vartojama 400 mg paros dozė.            | Paprastai kandidemiją rekomenduojam gydyti dar 2 savaites po to, kai gaunamas pirmasis neigiamas pasėlio rezultatas ir išnyksta su kandidemija susiję požymiai ir simptomai. |
| <b>Gleivinės kandidozės gydymas</b>                                                                                 | - Burnos ir ryklės kandidozė         | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą. Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą. | 7-21 paros (kol pasireiškia burnos ir ryklės kandidozės remisija). Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                               |
|                                                                                                                     | - Stemplės kandidozė                 | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą. Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą. | 14-30 parų (kol pasireiškia stemplės kandidozės remisija). Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                       |
|                                                                                                                     | - Kandidurija                        | 200-400 mg per parą                                                                   | 7-21 paros. Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                                                                      |
|                                                                                                                     | - Lėtinė atrofinė kandidozė          | 50 mg per parą                                                                        | 14 parų                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                     | - Lėtinė odos ir gleivinės kandidozė | 50-100 mg per parą                                                                    | Iki 28 parų. Gali tekti gydyti ilgiau: tai priklauso nuo infekcijos sunkumo, imuninės sistemos būklės ir infekcijos pobūdžio.                                                |
| <b>Gleivinės kandidozės atkryčio profilaktika pacientams, kurie yra užsikrėtę ŽIV ir yra didelė atkryčio rizika</b> | - Burnos ir ryklės kandidozė         | 100-200 mg per parą arba po 200 mg 3 kartus per savaitę.                              | Ligonių, kuriems yra lėtinė imunusupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                                                    |
|                                                                                                                     | - Stemplės kandidozė                 | 100-200 mg per parą, arba po 200 mg 3 kartus per savaitę.                             | Ligonių, kuriems yra lėtinė imunusupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                                                    |

|                                                                                                                            |                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lytinių organų kandidozė</b>                                                                                            | - Ūminė makšties kandidozė<br>- Kandidozinis balanitas                                                                 | 150 mg                                                                                                                                | Vienkartinė dozė.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                            | - Pasikartojančios makšties kandidozės (4 ar daugiau epizodų per metus) gydymas ir profilaktika.                       | Po 150 mg kas trečią parą (1, 4 ir 7 dieną, iš viso – 3 dozės), po to vartojama palaikomoji dozė – po 150 mg vieną kartą per savaitę. | Palaikomoji dozė vartojama 6 mėnesius.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Dermatomikozės</b>                                                                                                      | - <i>tinea pedis</i><br>- <i>tinea corporis</i><br>- <i>tinea cruris</i><br>- <i>candida</i> sukeltos infekcinės ligos | Po 150 mg vieną kartą per savaitę arba po 50 mg vieną kartą per parą.                                                                 | 2-4 savaites, pėdų dermatofitiją ( <i>tinea pedis</i> ) gali tekti gydyti iki 6 savaičių.                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                            | - <i>tinea versicolor</i>                                                                                              | Po 300-400 mg vieną kartą per savaitę.                                                                                                | 1-3 savaites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                            |                                                                                                                        | Po 50 mg vieną kartą per parą                                                                                                         | 2-4 savaites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                            | - Nagų dermatofitija ( <i>tinea unguinum</i> )                                                                         | Po 150 mg vieną kartą per savaitę.                                                                                                    | Gydyti reikia tol, kol infekuotą nagą pakeis naujas (neinfekuotas). Rankų pirštų nagai paprastai atauga per 3-6 mėn., kojų – per 6-12 mėn., tačiau jų augimo greitis gali gerokai skirtis (tai priklauso ir nuo amžiaus). Sėkmingai pašalinus ilgai trukusią lėtinę infekciją, nagų forma kartais lieka pakitusi. |
| <b><i>Candida</i> grybelių sukeltų infekcinių ligų profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia ilgalaikė neutropenija</b> |                                                                                                                        | 200-400 mg                                                                                                                            | Gydymą reikia pradėti iki numatomo neutropenijos atsiradimo likus kelioms dienoms ir tęsti dar 7 dienas po to, kai neutropenija išnyksta (neutrofilų kiekis tampa didesnis kaip 1000 ląstelių/mm <sup>3</sup> ).                                                                                                  |

#### Specialių grupių pacientai

##### *Senyvi žmonės*

Dozavimą reikia keisti, atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. skyrelį „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Jei gydoma vienkartinė dozė, jos keisti nereikia. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (įskaitant vaikus), gydymas kartotinėmis flukonazolo dozėmis pradedamas įsotinamąja 50-400 mg paros dozė

(atsižvelgiant į tai indikacijai rekomenduojamą paros dozę), o tolesnė paros dozė nustatoma remiantis žemiau esančia lentele, atsižvelgiant į indikaciją.

| Kreatinino klirensas (ml/min.)    | Procentinė rekomenduojamos dozės dalis |
|-----------------------------------|----------------------------------------|
| >50                               | 100%                                   |
| ≤50 (ligonis nedializuojamas)     | 50%                                    |
| Ligonis reguliariai dializuojamas | 100 % po kiekvienos dializės           |

Pacientams, kuriems reguliariai atliekamos dializės, reikia vartoti 100 % rekomenduojamos dozės po kiekvieno dializės seanso. Tomis dienomis, kai dializės seanso nėra, pacientams reikia vartoti mažesnę dozę pagal kreatinino klirensą.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Duomenų apie ligonius, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug, todėl Diflucan tokiems ligoniams reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Vaikams

Vaikams negalima vartoti didesnės kaip 400 mg paros dozės.

Vaikų, kaip ir panašiomis ligomis sergančių suaugusių žmonių, infekcinių ligų gydymo trukmė priklauso nuo klinikinės ir grybelių reakcijos. Diflucan vartojama kartą per parą.

Dozavimas vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nurodytas poskyryje „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“. Flukonazolo farmakokinetika vaikų, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme netirta (apie neišnešiotus kūdikius, kuriems yra pirminis inkstų nesubrendimas, žr. toliau).

#### *28 dienų – 11 metų kūdikiai, pradedantys vaikščioti kūdikiai ir vaikai*

| Indikacijos                                                                                                                     | Dozavimas                                                                             | Rekomendacijos                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Gleivinės kandidozė                                                                                                           | Pradinė dozė – 6 mg/kg kūno svorio<br>Vėliau vartojama 3 mg/kg kūno svorio paros dozė | Siekiant, kad greičiau nusistovėtų pusiausvyrinė apykaita, pirmąją dieną galima vartoti pradinę dozę |
| - Invazinė kandidozė<br>- Kriptokokinis meningitas                                                                              | Paros dozė – 6-12 mg/kg kūno svorio.                                                  | Priklauso nuo ligos sunkumo                                                                          |
| - Palaikomasis gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika | 6 mg/kg dozė per parą.                                                                | Priklauso nuo ligos sunkumo.                                                                         |
| - Pacientų, kurių imuninė sistema nuslopinta, kandidozės profilaktika                                                           | Paros dozė – 3-12 mg/kg kūno svorio.                                                  | Priklauso nuo neutropenijos sunkumo ir trukmės (žr. dozavimą suaugusiems žmonėms)                    |

#### *12-17 metų paaugliai*

Vaistinio preparato skiriantis specialistas, atsižvelgdamas į amžių bei subrendimo laipsnį, turi nuspręsti, koks dozavimas (rekomenduojamas suaugusiems žmonėms ar vaikams) labiausiai tinka. Klinikiniai duomenys rodo, vaikų organizme flukonazolo klirensas yra didesnis nei suaugusių žmonių. Suaugusiems žmonėms vartojant 100 mg, 200 mg ir 400 mg dozę bei vaikams vartojant atitinkamai 3 mg/kg kūno svorio, 6 mg/kg kūno svorio ir 12 mg/kg kūno svorio dozę, sisteminė ekspozicija būna panaši.

Vaikų lyties organų kandidozės gydymo saugumas ir veiksmingumas neiširtas. Šiuo metu turimi saugumo duomenys aprašyti 4.8 skyriuje. Jei Diflucan būtina gydyti 12-17 paauglių lyties organų kandidozę, dozuoti reikia taip, kaip ir suaugusiems žmonėms.

#### *Išnešioti gimę naujagimiai (0-27 dienų)*

Iš naujagimių organizmo flukonazolas išsiskiria lėtai. Farmakokinetinių duomenų, patvirtinančių dozavimą laiku gimusiems naujagimiams, yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

| Amžiaus grupė                       | Dozavimas                                                                                                                   | Rekomendacijos                                                        |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Išnešioti naujagimiai (0-14 dienų)  | Kas 72 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 72 val. |
| Išnešioti naujagimiai (15-27 dienų) | Kas 48 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 48 val. |

#### Vartojimo metodas

Diflucan vartojama per burną arba infuzuojama į veną, vartojimo metodas priklauso nuo klinikinės paciento būklės. Vietoj į veną vartojamo flukonazolo pradėjus vartoti geriamojo preparato arba atvirkštinio atveju paros dozės koreguoti nereikia.

Diflucan galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai, susijusiems azolo dariniais arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Atsižvelgiant į kartotinių dozių sąveikos tyrimo metu gautus duomenis, draudžiama kartu vartoti terfenidino bei kartotinės 400 mg ar didesnės Diflucan paros dozės. Diflucan gydomiems ligoniams draudžiama vartoti kitų QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų bei preparatų, kurių metabolizme dalyvauja fermentas CYP3A4, pvz., cisaprido, astemizolo, pimoizido, kvinidino ir eritromicino (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Galvos odos dermatofitija (*tinea capitis*)

Buvo tirtas vaikų galvos dermatofitijos gydymas flukonazolu. Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas nėra pranašesnis už grizeofulviną, gydymas buvo veiksmingas mažiau kaip 20 % atvejų. Todėl galvos dermatofitijos gydyti Diflucan negalima.

#### Kriptokokozė

Duomenų apie kitų vietų (pvz., plaučių ar odos) kriptokokozės gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Giliosios endeminės mikožės

Duomenų apie kitų endeminės mikožės formų (parakokcidioidomikožės, limfinės sistemos ir odos sporotrichozės ir histoplazmozės) gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Inkštų sistema

Pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistema

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai.

Buvo retų su Diflucan vartojimu susijusių sunkaus toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną, atvejų, dažniausiai pacientams, kurie sirgo ir kitomis sunkiomis ligomis. Akivaizdaus ryšio tarp toksinio su Diflucan vartojimu susijusio poveikio kepenims ir flukonazolo paros dozės, gydymo trukmės, paciento lyties ar amžiaus nenustatyta. Nutraukus gydymą, toksinis flukonazolo poveikis kepenims paprastai išnyksta.

Ligonius, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys gydymo Diflucan metu tampa nenormalūs, būtina atidžiai stebėti, nes gali pasireikšti sunkesnis kepenų sutrikimas.

Pacientas turi žinoti galimus sunkaus poveikio kepenims simptomus (tokie simptomai yra sunki astenija, anoreksija, nuolatinis pykinimas, vėmimas ir gelta). Jei jų atsiranda, pacientas privalo nedelsdamas nutraukti flukonazolo vartojimą ir kreiptis į gydytoją.

#### Širdies ir kraujagyslių sistema

Kai kurių azolų, įskaitant Diflucan, vartojimas buvo susijęs su QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje. Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje Diflucan gydytiems pacientams buvo labai retų QT intervalo pailgėjimo bei *torsades de pointes* atvejų. Tokių sutrikimų atsirado sunkiai sergantiems pacientams, kurie turėjo daug rizikos veiksnių, įskaitant širdies struktūrą pažeidžiančias ligas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą bei kitų vaistinių preparatų, kurie galėjo lemti minėtus sutrikimus, vartojimą.

Diflucan būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra minėta širdies ritmo sutrikimą sukelti galinti būklė. Negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą ir yra metabolizuojami citochromo P450 (CYP) 3A4 (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

#### Halofantrinas

Žinoma, kad rekomenduojamomis terapinėmis dozėmis vartojamas halofantrinas ilgina QT intervalą, be to, jis yra CYP3A4 substratas. Dėl šios priežasties flukonazolo vartoti kartu su halofantrinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

#### Odos reakcijos

Retai pacientams gydymo flukonazolu metu atsirado eksfoliacinių odos reakcijų, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė. AIDS sergantiems ligoniams daugelio vaistinių preparatų sukeliama sunkių odos reakcijų rizika yra didesnė. Jei pacientui gydoma paviršinė grybelių sukelta infekcinė liga ir atsiranda išbėrimas, kurį, manoma, sukėlė flukonazolas, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Jei išberia ligonį, sergantį invazine ar sistetine grybelių sukelta infekcine liga, tokį pacientą reikia atidžiai stebėti, ir, atsiradus pūslių arba daugiaformei eritemai, gydymą flukonazolu nutraukti.

#### Padidėjęs jautrumas

Kaip ir vartojant kitokių azolų, buvo retų anafilaksijos atvejų (žr. 4.3 skyrių).

#### Citochromas P450

Flukonazolas yra stiprus CYP2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei Diflucan vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 ir kurių terapinė platuma yra maža, tokį pacientą būtina stebėti (žr. 4.5 skyrių).

#### Terfenadinas

Diflucan mažesnėmis kaip 400 mg paros dozėmis kartu su terfenadinu vartojantį pacientą būtina atidžiai stebėti (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

#### Pagalbinės medžiagos

Diflucan geriamojo tirpalo sudėtyje yra glicerolo. Glycerolis gali sukelti galvos skausmą, skrandžio sutrikimus ir viduriavimą (žr. 4.8 skyrių).

Diflucan geriamojo tirpalo sudėtyje yra sacharozės. Šio vaisto negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

##### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti draudžiama

Cisapridas. Aprašyta atvejų, kai flukonazolo kartu su cisapridu vartojusiems pacientams atsirado širdies sutrikimų, įskaitant *torsades de pointes*. Kontroliuoto klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad kartu vartojant flukonazolo (200 mg kartą per parą) bei cisaprido (po 20 mg keturis kartus per parą), reikšmingai padidėja cisaprido koncentracija plazmoje bei pailgėja QTc intervalas. Kartu vartoti flukonazolo ir cisaprido draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Terfenadinas. Kadangi pacientams, vartojusiems azolo grupės preparatų nuo grybelių kartu su terfenadinu, buvo su QTc intervalo pailgėjimu susijusių sunkių širdies ritmo sutrikimų atvejų, atlikti šių vaistinių preparatų sąveikos tyrimai. Vieno tyrimo metu ligonių, vartojusių 200 mg flukonazolo paros dozę, QTc intervalas nepailgėjo. Kito tyrimo metu pacientai vartojo 400 mg ir 800 mg flukonazolo paros dozę. Nustatyta, kad 400 mg ir didesnė flukonazolo paros dozė reikšmingai didina kartu vartojamo terfenadino koncentraciją plazmoje. Kartu vartoti terfenadino ir 400 mg ar didesnę flukonazolo paros dozę draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Jei kartu su terfenadinu vartojama mažesnė nei 400 mg flukonazolo paros dozė, pacientą būtina atidžiai stebėti.

Astemizolas. Flukonazolas gali mažinti kartu vartojamo astemizolo klirensą, todėl didėja jo koncentracija plazmoje ir gali pailgėti QT intervalas bei (retai) prasidėti *torsades de pointes*. Flukonazolo ir astemizolo kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pimozidas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo pimozido metabolizmą. Padidėjusi pimozido koncentracija plazmoje gali ilginti QT, todėl retais atvejais galimas *torsades de pointes*. Flukonazolo ir pimozido kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kvinidinas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo kvinidino metabolizmą. Kvinidino vartojusiems ligoniams buvo QT pailgėjimo ir (retai) *torsades de pointes* atvejų. Flukonazolo ir kvinidino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Eritromicinas. Jei kartu vartojama flukonazolo ir eritromicino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Flukonazolo ir eritromicino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

##### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti nerekomenduojama

Halofantrinas. Flukonazolas slopina CYP3A4 ir todėl gali didinti halofantrino koncentraciją plazmoje. Jei kartu vartojama flukonazolo ir halofantrino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Minėtų preparatų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

##### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu būtina vartoti atsargiai bei kurių dozė reikia koreguoti

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis flukonazolui

Rifampicinas. Kartu su rifampicinu vartojamo flukonazolo AUC sumažėja 25%, pusinės eliminacijos laikas sutrumpėja 20%. Būtina apsvarstyti, ar rifampicinu gydomiems ligoniams nereikia padidinti flukonazolo dozės.

Sąveikos tyrimų metu nustatyta, kad maistas, cimetidinas, antacidiniai vaistiniai preparatai bei būklė po viso kūno radioterapijos po kaulų čiulpų persodinimo geriamojo flukonazolo absorbcijos kliniškai reikšmingai nekeičia.

#### Flukonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Flukonazolas yra stiprus citochromo P450 (CYP) izofermento 2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei flukonazolo vartojama kartu su kitomis medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C9 ar CYP3A4, be toliau paminėtos pastebėtos ar dokumentuotos sąveikos, gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje. Tokių vaistinių preparatų kartu su flukonazolu reikia vartoti atsargiai, ligoniai turi būti atidžiai stebimi. Nutraukus flukonazolo vartojimą, dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko fermentų slopinimas gali tęstis 4-5 dienas (žr. 4.3 skyrių).

Alfentanilis. Flukonazolą (400 mg) vartojant kartu su į veną vartojamu alfentaniliu (20 µg/kg) sveikiems savanoriams, alfentanilio AUC<sub>10</sub> padidėjo 2 kartus (greičiausiai dėl CYP3A4 slopinimo). Gali prireikti keisti alfentanilio dozę.

Amitriptilinas, nortriptilinas. Flukonazolas stiprina amitriptilino bei nortriptilino poveikį. 5-nortriptilino ir (arba) S-amitriptilino koncentraciją reikia tirti kombinuotojo gydymo pradžioje bei po savaitės. Gali reikėti keisti amitriptilino ar nortriptilino dozę.

Amfotericinas B. Infekuotoms pelėms, kurių imuninė sistema buvo normali ar susilpnėjusi, kartu vartojami flukonazolas ir amfotericinas B sukėlė nestiprų adityvų poveikį grybeliams esant sistemeinei *C. albicans* infekcijai, tačiau intrakranialinės *Cryptococcus neoformans* infekcijos atveju sąveikos neatsirado, o sisteminės *A. fumigatus* infekcijos atveju pasireiškė šių preparatų antagonizmas. Klinikinė šių tyrimų metu gautų duomenų svarba nežinoma.

Antikoagulantai. Po preparato pasirodymo rinkoje gauta pranešimų, kad pacientams, kartu su varfarinu vartojusiems flukonazolo (kaip ir kitų azolų grupės preparatų nuo grybelio), buvo kraujavimo sutrikimų (kraujosrūvų, epistaksės, kraujavimo iš virškinimo trakto, hematurijos ir juodų išmatų atsiradimo) atvejų, susijusių su protrombino laiko pailgėjimu. Kombinuotojo gydymo flukonazolu ir varfarinu metu protrombino laikas pailgėjo iki 2 kartų, tikėtina tokio poveikio priežastis – su CYP2C9 susijusio varfarino metabolizmo slopinimas. Pacientams, kurie vartoja flukonazolą kartu su kumarino tipo antikoaguliantais, reikia atidžiai matuoti protrombino laiką. Gali prireikti koreguoti varfarino dozę.

Benzodiazepinai (trumpai veikiantys), pvz.: midazolamas, triazolamas. Flukonazolas reikšmingai didina geriamojo midazolamo koncentraciją bei psichomotorinį poveikį. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 7,5 mg geriamojo midazolamo doze, midazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 3,7 ir 2,2 karto. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 0,25 mg geriamojo triazolamo doze, triazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 4,4 ir 2,3 karto. Vartojant kartu flukonazolą, triazolamo poveikis sustiprėjo ir pailgėjo. Jei flukonazolo vartojantį pacientą būtina gydyti benzodiazepinu, reikia apsvarstyti, ar nereikia sumažinti benzodiazepino dozės, ir ligonį tinkamai stebėti.

Karbamazepinas. Flukonazolas slopina karbamazepino metabolizmą ir 30% didina koncentraciją serume. Gali pasireikšti toksinis karbamazepino poveikis. Atsižvelgiant į nustatytą koncentraciją bei poveikį, gali reikėti koreguoti karbamazepino dozę.

Kalcio kanalų blokatoriai. Kai kurie kalcio kanalų antagonistai (nifedipinas, isradipinas, amlodipinas, verapamilis ir felodipinas) metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4. Flukonazolas gali didinti sisteminę kalcio kanalų antagonistų ekspoziciją. Pacientą rekomenduojama dažnai tirti, ar neatsiranda nepageidaujamų reiškinių.

Celekoksibas. Klinikinio tyrimo metu kartu su 200 mg flukonazolo paros doze vartoto celekoksibo (vartota 200 mg dozė)  $C_{\max}$  padidėjo 68%, AUC - 134%. Ligoniams, kurie vartoja flukonazolo, celekoksibo dozę gali reikėti mažinti dvigubai.

Ciklofosfamidai. Kartu vartojant ciklofosfamido bei flukonazolo, didėja bilirubino ir kreatinino koncentracija serume. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau reikia turėti omenyje bilirubino ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimo riziką.

Fentanilis. Pranešta apie vieną mirtiną apsinuodijimo fentaniliu atvejį, kuris galėjo būti susijęs su fentanilio ir flukonazolo sąveika. Be to, su sveikais savanoriais nustatyta, kad flukonazolas reikšmingai ilgina fentanilio eliminaciją. Padidėjus fentanilio koncentracijai, gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas. Pacientą būtina atidžiai stebėti, nes galimas kvėpavimo slopinimas. Gali reikėti koreguoti fentanilio dozę.

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai. Jei kartu vartojama flukonazolo bei HMG-KoA reduktazės inhibitorių, kurių metabolizme dalyvauja CYP3A4 (pvz., atorvastatino, simvastatino) ar CYP2C9 (pvz., fluvastatino), didėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Jei minėtų preparatų kartu vartoti būtina, reikia stebėti, ar neatsiranda miopatijos ar rabdomiolizės simptomų, bei tirti kreatininkinazės koncentraciją. Jei gerokai padidėja kreatininkinazės koncentracija arba diagnozuojama ar įtariama miopatija ar rabdomiolizė, gydymą HMG-CoA inhibitoriais būtina nutraukti.

Imuninę sistemą slopinantys preparatai (t. y. ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas)

Ciklosporinas. Flukonazolas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją ir AUC. Kombinuotojo gydymo flukonazolu (200 mg per parą) ir ciklosporinu (2,7 mg/kg kūno svorio per parą) metu ciklosporino AUC padidėjo 1,8 karto. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau ciklosporino dozę reikia mažinti atsižvelgiant į jo koncentraciją.

Everolimuzas. Tyrimų *in vivo* ir *in vitro* neatlikta, tačiau flukonazolas, slopindamas CYP3A4, gali didinti everolimuzo koncentraciją serume.

Sirolimuzas. Flukonazolas didina sirolimuzo koncentraciją plazmoje, galbūt dėl su CYP3A4 ir P-glikoproteinu susijusio metabolizmo slopinimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau sirolimuzo dozę būtina koreguoti atsižvelgiant į poveikį bei koncentraciją.

Takrolimuzas. Flukonazolas gali didinti geriamojo takrolimuzo koncentraciją serume iki 5 kartų, kadangi slopinamas su CYP3A4 susijęs takrolimuzo metabolizmas žarnyne. Reikšmingų į veną vartojamo takrolimuzo farmakokinetikos parametrų pokyčių nenustatyta. Padidėjusi takrolimuzo koncentracija buvo susijusi su nefrotoksinio poveikiu. Geriamojo takrolimuzo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją.

Losartanas. Flukonazolas slopina losartano vartimą veikliuoju metabolitu (E-3174), nuo kurio labiausiai priklauso vartojant losartano pasireiškiantis antagonistinis poveikis angiotenzino II receptoriams. Pacientai privalo nuolat matuoti kraujospūdį.

Metadonas. Flukonazolas gali didinti metadono koncentraciją serume. Gali reikėti koreguoti metadono dozę.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo. Flukonazolas kartu vartojamo flurbiprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidina atitinkamai 23% ir 81%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien flurbiprofeno. Be to, jei flukonazolo vartojama kartu su receminiu ibuprofenu (400 mg dozė), farmakologinį poveikį sukeliančio aktyviojo izomero, t. y. S-(+)-ibuprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidėja atitinkamai 15% ir 82%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien raceminio ibuprofeno.

Nors specifinių tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti sisteminę kitų NVNU, kuriuos metabolizuoja CYP2C9 (pvz., naprokseno, lornoksikamo, meloksikamo ir diklofenako), ekspoziciją.

Rekomenduojama pacientą dažnai tirti, ar neatsiranda su NVNU vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių ar toksinio poveikio. Gali reikėti koreguoti NVNU dozę.

Fenitoinas. Flukonazolas slopina fenitoino metabolizmą kepenyse. Vartojant kartotines 200 mg flukonazolo ir 250 mg į veną švirkščiamo fenitoino dozes, fenitoino AUC<sub>24</sub> padidėjo 75%, C<sub>min</sub> - 128%. Jei šių vaistinių preparatų vartojama kartu, siekiant išvengti toksinio fenitoino poveikio, reikia tirti fenitoino koncentraciją serume.

Prednizonas. Gautas pranešimas apie atvejį, kai pacientui, kuriam buvo persodintos kepenys ir kuris vartojo prednizono, po trijų mėnesių trukmės gydymo flukonazolu nutraukimo atsirado ūminis antinksčių žievės nepakankamumas. Flukonazolo vartojimo nutraukimas tikriausiai padidino CYP3A4 aktyvumą, todėl sustiprėjo prednizono metabolizmas. Jei pacientas ilgai vartojo flukonazolo ir prednizono, būtina atidžiai stebėti, ar po gydymo flukonazolu nutraukimo neatsiranda antinksčių žievės nepakankamumo.

Rifabutinas. Flukonazolas didina rifabutino koncentraciją serume, todėl rifabutino AUC padidėja iki 80%. Buvo atvejų, kai ligoniams, kartu vartojusiems rifabutino ir flukonazolo, pasireiškė uveitas. Kombinuotojo gydymo atveju reikia turėti omenyje galimus toksinio rifabutino poveikio simptomus.

Sakvinaviras. Flukonazolas padidino sakvinaviro AUC ir C<sub>max</sub> atitinkamai maždaug 50% ir 55%, kadangi slopina CYP3A4 veikiamą sakvinaviro metabolizmą kepenyse bei slopina P-glikoproteiną. Sąveika su sakvinaviru / ritonaviru netirta, bet gali būti dar stipresnė. Gali prireikti koreguoti sakvinaviro dozę.

Sulfonilkarbamidai. Nustatyta, kad flukonazolas ilgina kartu vartojamų geriamųjų sulfonilkarbamidų (pvz., chlorpropamido, glibenklamido, glipizido, tolbutamido) pusinės eliminacijos iš sveikų savanorių serumo laiką. Jei minėtų preparatų vartojama kartu, reikia dažnai tirti gliukozės koncentraciją kraujyje bei atitinkamai mažinti sulfonilkarbamido dozę.

Teofilinas. Placebu kontroliuoto sąveikos tyrimo metu 14 dienų vartotas flukonazolas (200 mg dozė) 18% sumažino vidutinį teofilino plazmos klirensą. Jei flukonazolo vartoja pacientas, gydomas didelėmis teofilino dozėmis, arba dėl kitų priežasčių yra padidėjusi toksinio teofilino poveikio rizika, ligonį reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksinio teofilino poveikio požymių. Jei atsiranda toksinio poveikio požymių, gydymą reikia koreguoti.

Žiemės alkaloidai. Nors tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti žiemės alkaloidų (pvz., vinkristino ir vinblastino) koncentraciją plazmoje, todėl gali pasireikšti neurotoksinis poveikis. Galima jo priežastis yra CYP3A4 slopinantis poveikis.

Vitaminas A. Gautas pranešimas apie atvejį, kai vienam pacientui, vartojusiam all-trans-retinoinės rūgšties (rūgštinės vitamino A formos) ir flukonazolo, atsirado su CNS susijęs nepageidaujamas smegenų pseudonaviką primenantis poveikis, išnykęs po gydymo flukonazolu nutraukimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, bet reikia turėti omenyje galimą su CNS susijusį nepageidaujamą poveikį.

Vorikonazolas (CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius). Tyrimo metu 8 sveiki savanoriai vartojo geriamojo vorikonazolo (400 mg kas 12 val. 1 dieną, po to 200 mg kas 12 val. 2,5 dienos) ir geriamojo flukonazolo (400 mg 1 dieną, po to 200 mg kas 24 val. 4 dienas). Vorikonazolo C<sub>max</sub> ir AUC<sub>τ</sub> vidutiniškai padidėjo atitinkamai 57% (90% PI: 20%, 107%) ir 79% (90% PI: 40%, 128%). Kiek reikia sumažinti vorikonazolo ir flukonazolo dozę ir (arba) jos vartojimo dažnumą, kad minėto poveikio neatsirastų, nenustatyta. Jei po flukonazolo pavartojimo vartojama vorikonazolo, būtina stebėti, ar neatsiranda su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Zidovudinas. Flukonazolas zidovudino C<sub>max</sub> ir AUC didina atitinkamai 84% ir 74%, kadangi maždaug 45% sumažėja geriamojo zidovudino klirensas. Kartu su flukonazolu vartojamo zidovudino pusinės eliminacijos laikas padidėjo maždaug 128%. Šių vaistinių preparatų kartu vartojančius pacientus

būtina stebėti, ar neatsiranda su zidovudinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Galima apsvarstyti zidovudino dozės sumažinimą.

Azitromicinas. Atviro atsitiktinių imčių trijų kryžminių grupių tyrimo, kuriame dalyvavo 18 sveikų savanorių, metu vertintas vienkartinės 1200 mg geriamojo azitromicino dozės poveikis vienkartinės 800 mg geriamojo flukonazolo dozės farmakokinetikai bei flukonazolo poveikis azitromicino farmakokinetikai. Reikšmingos farmakokinetinės flukonazolo ir azitromicino sąveikos neatsirado.

Geriamieji kontraceptikai. Atlikti du kartotinėmis dozėmis vartojamo flukonazolo ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetinės sąveikos tyrimai. 50 mg flukonazolo paros dozė hormonų koncentracijos reikšmingai neveikė, o 200 mg dozė etinilestradiolio AUC didino 40%, levonorgestrelis - 24%. Vadinasi, netikėtina, kad tokių kartotinių flukonazolo dozių vartojimas turėtų įtakos sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Buvo stebėta keli šimtai nėščių moterų, pirmąjį nėštumo trimestrą vartojusių standartines vienkartinės ar kartotinės flukonazolo dozes (mažiau nei 200 mg per parą), nepageidaujamo poveikio vaisiui neatsirado. Buvo atvejų, kai moterų, kurios nėštumo laikotarpiu tris mėnesius ar ilgiau nuo koksidioidomikozės vartojo dideles flukonazolo dozes (400-800 mg per parą), naujagimiams atsirado dauginių apsigimimų, įskaitant brachicefaliją, ausų displaziją, gigantišką priekinį momenėlį, šlaunikaulio išlinkimą bei stipinkaulio ir žastikaulio sinostoze. Koks ryšys tarp flukonazolo vartojimo ir tokių sutrikimų, neaišku.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Iprastinę flukonazolo dozę nėščioms moterims galima trumpai vartoti tik neabejotinai būtinu atveju.

Didelėmis flukonazolo dozėmis ar (arba) ilgai nėščias moteris galima gydyti tik tuo atveju, jei infekcinė liga kelia pavojų gyvybei.

##### Žindymas

Flukonazolo patenka į moters pieną, koncentracija būna mažesnė nei plazmoje. Išgėrus vienkartinę įprastinę 200 mg ar mažesnę flukonazolo dozę, maitinti krūtimi galima. Jei preparato vartojama kartotinai ar didelėmis dozėmis, krūtimi maitinti nerekomenduojama.

##### Vaisingumas

Flukonazolas žiurkių patinų ir patelių vislumo nekeitė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Diflucan poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia įspėti, kad vartojant Diflucan gali pradėti svaigti galva ar prasidėti traukuliai (žr. 4.8 skyrių) ir kad atsiradus tokių simptomų, vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Dažniausios (> 1/10) nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, yra galvos skausmas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, alanino amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas ir išbėrimas.

Toliau išvardyti pastebėti ar pranešti nepageidaujami gydymo Diflucan metu pasireiškusieji nepageidaujamų reakcijų atvejai pagal dažnumą suskirstyti taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $\leq 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $\leq 1/1\,000$ ), labai reti ( $\leq 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

| Organų sistemų klasė                        | Dažni<br>(nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )                                                                                                                                                              | Nedažni<br>(nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $\leq 1/100$ )                                                                      | Reti<br>(nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $\leq 1/1\ 000$ )                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai      |                                                                                                                                                                                                        | Anemija                                                                                                                 | Agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija                                                                                                                                                                    |
| Imuninės sistemos sutrikimai                |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         | Anafilaksija                                                                                                                                                                                                                   |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai           |                                                                                                                                                                                                        | Apetito sumažėjimas                                                                                                     | Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija                                                                                                                                                                     |
| Psichikos sutrikimai                        |                                                                                                                                                                                                        | Somnolencija, nemiga                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                |
| Nervų sistemos sutrikimai                   | Galvos skausmas                                                                                                                                                                                        | Traukuliai, parestezija, galvos svaigimas, skonio pojūčio pokytis                                                       | Tremoras                                                                                                                                                                                                                       |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                |                                                                                                                                                                                                        | Galvos sukimasis                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                |
| Širdies sutrikimai                          |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         | Torsades de pointes (žr. 4.4 skyrių), QT pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                                                          |
| Virškinimo trakto sutrikimai                | Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas                                                                                                                                                       | Vidurių užkietėjimas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių) | Cholestazė (žr. 4.4 skyrių), gelta (žr. 4.4 skyrių), bilirubino koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)             | Kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių nekrozė (žr. 4.4 skyrių), hepatitas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                      |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai         | Išbėrimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                                                                             | Vaistinio preparato sukelta erupcija (žr. 4.4 skyrių), dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas | Toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių), Stivenso ir Džonsono sindromas (žr. 4.4 skyrių), ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (žr. 4.4 skyrių), eksfoliacinis dermatitas, angioneurozinė edema, veido edema, alopecija |

|                                                            |  |                                                          |  |
|------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------|--|
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>   |  | Mialgija                                                 |  |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> |  | Nuovargis, bendrasis negalavimas, astenija, karščiavimas |  |

#### Vaikai

Klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kuriuos atliekant lyties organų kandidozė nebuvo gydoma, pasireiškusio nepageidaujamo poveikio bei laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių pobūdis bei dažnumas buvo panašus į būdingą suaugusiems pacientams.

### **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie Diflucan perdozavusiems žmonėms atsiradusias haliucinacijas ir paranooidinį elgesį.

Perdozavus gali būti veiksmingas simptominis gydymas (palaikomosios priemonės, prireikus – skrandžio plovimas).

Didelė flukonazolo dalis išskiriama su šlapimu, todėl jo eliminaciją tikriausiai skatina išskiriamo šlapimo tūrio didinimas. Trijų valandų hemodializė flukonazolo koncentraciją plazmoje sumažina maždaug 50%.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

#### Klasifikavimas pagal ATC

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio preparatai nuo grybelių, triazolo dariniai, ATC kodas – J02AC01.

#### Veikimo mechanizmas

Flukonazolas yra triazolo darinių grupės vaistinis preparatas nuo grybelių. Pagrindinis jo veikimo mechanizmas yra grybelių citochromo P-450 sukulto 14-alfa lanosterolio demetilavimo, t. y. svarbiausio grybelių ergosterolio sintezės etapo, slopinimas. 14-alfa-metil-sterolių kaupimasis koreliuoja su ergosterolio kiekio grybelių ląstelių membranose sumažėjimu ir tai gali būti priešgrybelinio flukonazolo poveikio priežastis. Nustatyta, kad flukonazolas selektyviau veikia grybelio citochromo P-450 fermentus nei įvairias žinduolių citochromo P-450 fermentų sistemas.

Ne ilgiau kaip 28 dienas vartota 50 mg Diflucan dozė testosterono koncentracijos vyrų plazmoje ir steroidų koncentracijos vaisingo amžiaus moterų plazmoje nekeitė. 200-400 mg flukonazolo paros dozė kliniškai reikšmingo poveikio sveikų savanorių vyrų endogeninių steroidų koncentracijai ir reakcijai į stimuliavimą AKTH nesukėlė. Sąveikos tyrimų su antipirinu metu nustatyta, kad jo metabolizmo vienkartinė ar kartotinai vartojama 50 mg flukonazolo dozė nekeičia.

#### Jautrumas *in vitro*

*In vitro* flukonazolas sukelia priešgrybelinį poveikį daugumai labiausiai kliniškai paplitusių *Candida* rūšių (įskaitant *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Daug *C. glabrata* rūšių yra jautrios, o *C. krusei* – atsparios flukonazolo poveikiui.

Flukonazolas *in vitro* sukelia poveikį *Cryptococcus neoformans*, *Cr. gattii* bei endeminiam pelėsiniam mikroorganizmams *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ir *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### FK/FD ryšys

Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas ryšys tarp MSK ir veiksmingumo gydant įvairias eksperimentines *Candida* rūšių sukeltas mikozes. Klinikinių tyrimų metu nustatytas linijinis ryšys AUC ir flukonazolo dozės (santykis beveik 1:1). Taip pat yra tiesioginis (nors ir ne absoliutus) ryšys tarp AUC ar dozės ir

reikiamos klinikinės reakcijos gydant burnos kandidozę bei kiek silpnesnis ryšys gydant kandidemiją. Išgijimo tikimybė yra mažesnė, jei infekcinę ligą sukėlė padermės, kurių flukonazolo MSK yra didesnė.

#### Atsparumo atsiradimo mechanizmas (-ai)

*Candida* rūšių atsparumas azolų grupės priešgrybeliniams preparatams gali atsirasti keliais mechanizmais. Grybelių padermėms, kuriose vienu ar keliais minėtais mechanizmais pasireiškia atsparumas, būdinga didelė minimali slopinamoji flukonazolo koncentracija (MSK), o tai neigiamai veikia veiksmingumą *in vivo* ir klinikinėmis sąlygomis.

Gauta pranešimų apie superinfekciją, kurią sukėlė kitokios nei *C. albicans* *Candida* rūšys, kurios dažnai būna natūraliai atsparios flukonazolo poveikiui (pvz., *Candida krusei*). Tokiais atvejais gali reikėti skirti alternatyvų gydymą nuo grybelių.

#### Jautrumo ribos (pagal EUCAST)

Remiantis farmakokinetinių/farmakodinaminių (FK/FD) duomenų analize, jautrumu *in vitro* ir klinicine EUCAST-AFST (Europos jautrumo antimikrobiniais vaistiniams preparatams tyrimų komiteto priešgrybelinio jautrumo grupės, *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) reakcija, buvo nustatytos *Candida* rūšių jautrumo flukonazolui ribos (EUCAST racionalaus flukonazolo vartojimo dokumentas (2007 m.), 2 versija). Jautrumo ribos buvo suskirstytos į su rūšimis nesusijusias jautrumo ribas, kurios buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo, bei į su dažniausiai žmonių infekcines ligas sukeliančiomis rūšimis susijusias jautrumo ribas. Šios jautrumo ribos pateikiamos žemiau esančioje lentelėje.

| Priešgrybelinis preparatas | Su rūšimis susijusios jautrumo ribos (S</R>) |                         |                       |                             |                           | Su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos <sup>A</sup> S</R> |
|----------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                            | <i>Candida albicans</i>                      | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                           |
| Flukonazolas               | 2/4                                          | ND                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                       |

J = jautrios, A = atsparios

A = su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo. Šias jautrumo ribas galima naudoti tik mikroorganizmams, kurie neturi specifinių jautrumo ribų.

-- = jautrumo tyrimų atlikti nerekomenduojama, kadangi šių rūšių sukeltų infekcinių ligų gydymas šiuo vaistiniu preparatu yra mažai veiksmingas.

ND = nepakanka duomenų, ar šis vaistinis preparatas yra tinkamas pasirinkimas gydant šių rūšių sukeltas infekcines ligas.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Į veną vartojamo ar geriamojo flukonazolo farmakokinetinės savybės yra panašios.

#### Absorbcija

Išgertas flukonazolas absorbuojamas gerai, koncentracija plazmoje (ir sisteminis biologinis prieinamumas) būna daugiau kaip 90% koncentracijos, atsirandančios po preparato suleidimo į veną. Kartu vartojamas maistas išgerto preparato absorbcijos neveikia. Vaistinio preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda po 0,5-1,5 val. Koncentracija plazmoje būna proporcinga suvartotai dozei. Preparato vartojant kartotina kartą per parą, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 4-5 dienas. Jei 1 dieną pavartojama dvigubai didesnė už įprastinę paros dozę įsotinama doze, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 2 dienas.

### Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris maždaug atitinka bendrąjį organizmo vandens tūrį. Prie plazmos baltymų jungiasi nedaug (11-12%) pavartotos dozės.

Flukonazolas gerai išsiskverbia į visus tirtus audinius. Flukonazolo koncentracija seilėse ir skrepliuose būna panaši į koncentraciją plazmoje. Pacientų, sergančių grybelių sukeltu meningitu, cerebrospinaliniame skystyje flukonazolo koncentracija būna maždaug 80% koncentracijos plazmoje.

Odoje flukonazolo koncentracija būna didelė: raginiame sluoksnyje, epidermyje, dermoje ir išskiriamame prakaitu koncentracija būna didesnė už koncentraciją serume. Flukonazolas kaupiasi raginiame sluoksnyje. Kartą per parą vartojant 50 mg dozę, flukonazolo koncentracija po 12 dienų buvo 73 µg/g, o po gydymo nutraukimo praėjus 7 dienoms ji buvo 5,8 µg/g. Kartą per savaitę vartojant 150 mg dozę, flukonazolo koncentracija raginiame sluoksnyje 7 dieną buvo 23,4 µg/g, o po antrosios dozės pavartojimo praėjus 7 dienoms ji buvo 7,1 µg/g.

Flukonazolo koncentracija naguose po 4 mėnesių gydymo kartą per parą vartojama 150 mg doze buvo 4,05 µg/g sveikuose ir 1,8 µg/g pažeistuose naguose, o po gydymo nutraukimo praėjus 6 mėnesiams, naguose flukonazolo vis dar buvo randama.

### Biotransformacija

Tik labai nedidelė flukonazolo dalis yra metabolizuojama. Tik 11% radioaktyvios dozės išsiskiria su šlapimu pakitusiu pavidalu. Flukonazolas yra selektyvaus poveikio izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Be to, flukonazolas yra izofermento CYP2C19 inhibitorius.

### Ekskrecija

Flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 30 valandų. Daugiausia preparato išskiriama per inkstus: maždaug 80% pavartotos dozės išskiriama su šlapimu nepakitusiu pavidalu. Flukonazolo klirensas yra proporcingas kreatinino klirensui. Duomenų apie kraujyje esančius metabolitus nėra.

Ilgas pusinės eliminacijos iš plazmos laikas leidžia preparato vartoti kartą per parą gydant makšties kandidozę ir kartą per savaitę gydant kitas ligas.

### Farmakokinetika, jei yra inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu yra sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 20 ml/min.), pusinės eliminacijos laikas pailgėja nuo 30 val. iki 98 val. Dėl šios priežasties tokiems pacientams reikia mažinti dozę. Flukonazolas pašalinamas hemodializės ir kiek mažesniais kiekiais pilvaplėvės dializės metu. Per trijų valandų hemodializę iš kraujo pašalinama maždaug 50% flukonazolo.

### Farmakokinetika vaikų organizme

Farmakokinetiniai duomenys įvertinti apibendrinus 5 tyrimų, kuriuose dalyvavo 113 vaikų, rezultatus: 2 tyrimai buvo vienkartinės dozės, 2 – kartotinių dozių, viename dalyvavo neišnešioti naujagimiai. Vieno tyrimo duomenų vertinti nebuvo galima, nes jam įpusėjus buvo pakeista farmacinė preparato forma. Yra papildomų duomenų, gautų iš tyrimo, kai preparato vartota ne pagal indikaciją.

9 mėnesių – 15 metų vaikams pavartojus 2-8 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozę, 1 mg/kg kūno svorio dozei AUC buvo maždaug 38 µg\*val./ml. Vartojant kartotines dozes, vidutinis flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 15-18 val., pasiskirstymo tūris – maždaug 880 ml/kg kūno svorio. Pavartojus vienkartinę dozę, pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo ilgesnis (maždaug 24 val.). Panašus pusinės flukonazolo eliminacijos iš plazmos laikas buvo 11 parų – 11 mėnesių kūdikiams į veną sušvirkštus vienkartinę 3 mg/kg kūno svorio dozę. Tokio amžiaus pacientų organizme pasiskirstymo tūris buvo maždaug 950 ml/kg kūno svorio.

Duomenų apie flukonazolo farmakokinetiką naujagimių organizme yra nedaug: farmakokinetiniai tyrimai atlikti tik su neišnešiotais naujagimiais. Vidutinis amžius, kai suleista pirmoji dozė, buvo 24 val. (9-36 val.), vidutinis kūno svoris gimus buvo 0,9 kg (0,75-1,10 kg). Tyrime dalyvavo 12 neišnešiotų naujagimių, gestacinio amžiaus vidurkis buvo maždaug 28 savaitės. Septyni pacientai

baigė visą protokole numatytą tyrimą ir suvartojo ne daugiau kaip penkias 6 mg/kg kūno svorio dozes, kurios infuzuotos į veną kas 72 val. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas pirmąją parą buvo 74 (44-185) val., 7 parą jis sumažėjo ir buvo vidutiniškai 53 (30-131) val., 13 parą – 47 (27-68) val. Plotas po koncentracijos kreive 1 parą buvo 271 (173-385)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ , 7 parą padidėjo ir buvo vidutiniškai 490 (292-734)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ , 13 parą sumažėjo ir buvo vidutiniškai 360 (167-566)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ . Pasiskirstymo tūris 1 parą buvo 1183 (1070-1470) ml/kg kūno svorio, vėliau didėjo ir 7 parą buvo vidutiniškai 1184 (510-130) ml/kg kūno svorio, 13 parą – 1328 (1040-1680) ml/kg kūno svorio.

#### Farmakokinetika senyvų žmonių organizme

Farmakokinetikos tyrime dalyvavę 22 žmonės, kurių amžius buvo nuo 65 metų ar vyresni, vartojo vienkartinę 50 mg geriamojo flukonazolo dozę. Dešimt pacientų tuo pat metu vartojo ir diuretikų.  $C_{\text{max}}$  buvo 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ji atsirado po dozės pavartojimo praėjus 1,3 val. Vidutinis AUC buvo  $76,4 + 20,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ , vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 46,2 val. Šie farmakokinetiniai parametrai buvo didesni nei atitinkami sveikų jaunų vyrų savanorių rodmenys. Kartu vartojami diuretikai AUC ar  $C_{\text{max}}$  reikšmingai nekeitė. Be to, kreatinino klirensas (74 ml/min.), procentinė su šlapimu išsiskyrusi nepakitusio vaistinio preparato dalis (0-24 val., 22%) ir apskaičiuotas flukonazolo inkstų klirensas (0,124 ml/min./kg kūno svorio) senyvų žmonių organizme paprastai buvo mažesni nei atitinkami rodmenys jaunesnių savanorių organizme. Manoma, kad flukonazolo farmakokinetikos pokyčiai senyvų žmonių organizme yra susiję su pablogėjusia tokių ligonių inkstų funkcija.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

#### Kancerogeninis poveikis

Pelėms bei žiurkėms, kurioms 24 mėnesius girdytos 2,5 mg/kg kūno svorio, 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio flukonazolo paros dozės (maždaug 2-7 kartus viršijančios žmonėms rekomenduojamą dozę), kancerogeninio poveikio neatsirado. Žiurkių patinams, vartojusiems 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio paros dozes, dažniau atsirado kepenų ląstelių adenoma.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patinams ir patelėms girdytos 5 mg/kg kūno svorio, 10 mg/kg kūno svorio ar 20 mg/kg kūno svorio bei parenteriniu būdu vartotos 5 mg/kg kūno svorio, 25 mg/kg kūno svorio, 75 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozės poveikio vislumui nedarė.

5 mg/kg kūno svorio ar 10 mg/kg kūno svorio dozės poveikio vaisiui nesukėlė. 25 mg/kg kūno svorio, 50 mg/kg kūno svorio ir didesnės dozės sukėlė anatominių sklaidos defektų (papildomų šonkaulių, inkstų geldelių išsiplėtimo) atsiradimo padažnėjimą bei pailgino kaulėjimą. 80-320 mg/kg kūno svorio dozės dažnino žiurkių embriono ir vaisiaus žuvimą bei sukėlė vaisiaus sklaidos defektų (banguotų šonkaulių, nesuaugusio gomurio ir nenormalaus kaukolės ir snukio kaulėjimo atsiradimą). Girdoma 20 mg/kg kūno svorio dozė šiek tiek pailgino laikotarpį iki vaikavimosi, o 20 mg/kg kūno svorio ir 40 mg/kg kūno svorio į veną sušvirkšta dozė kelioms patelėms sukėlė distociją ir pailgino vaikavimąsi. Tokių dozių sukeltas vaikavimosi sutrikimas pasireiškė nedideliu negyvų jauniklių atsivedimo padažnėjimu ir išgyvenusių jauniklių skaičiaus sumažėjimu. Poveikis žiurkių vaikavimuisi yra susijęs su rūšiai specifiniu estrogenų sintezę slopinančiu didelių flukonazolo dozių poveikiu. Flukonazolu gydomoms moterims tokių hormoninių pokyčių nepasireiškė (žr. 5.1 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Glicerolis 85%  
Išgrynintas vanduo  
Citrinų rūgštis monohidratas  
Natrio citratas  
Skysta vyšnių skonio kvapioji medžiaga

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

5 metai.

Atidarius buteliuką, Diflucan reikia suvartoti per 30 dienų.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Vienas 180 ml gintaro spalvos III tipo stiklo buteliukas su užsukamu aliuminio dangteliu.

Kartu tiekama 20 ml matavimo taurelė.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Pastebėjus matomų gedimo požymių (pvz.: neįprastas kvapas, pakitusi vaistinio preparato spalva, matomos dalelės arba kristalai), vaistinio preparato vartoti negalima.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

## **8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Naujausia vaistinio preparato charakteristikų santraukos redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diffucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
Diffucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml paruoštos suspensijos yra 10 mg flukonazolo.  
Pagalbinė medžiaga: 1 ml paruoštos suspensijos yra 0,58 g sacharozės.

1 ml paruoštos suspensijos yra 40 mg flukonazolo.  
Pagalbinė medžiaga: 1 ml paruoštos suspensijos yra 0,55 g sacharozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai

Balti arba beveik balti milteliai geriamajai suspensijai, kuriuos ištirpinus, paruošiama baltos arba beveik baltos spalvos apelsinų skonio suspensija.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Diffucan gydomos toliau išvardytos grybelių sukeltos infekcinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

Diffucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytoms ligoms gydyti:

- Kriptokokinis meningitas (žr. 4.4 skyrių).
- Kokcidioidomikozė (žr. 4.4 skyrių).
- Invazinė kandidozė.
- Gleivinės kandidozė, įskaitant burnos ir ryklės, stemplės kandidozę, kandiduriją bei lėtinę odos ir gleivinės kandidozę.
- Lėtinė atrofinė burnos kandidozė (dantų protezų sukeltos burnos opos), jeigu nepakanka burnos higienos ar lokalaus gydymo.
- Ūminė arba pasikartojanti makšties kandidozė, jeigu netinka lokalus gydymas.
- Kandidozinis balanitas, jeigu netinka lokalus gydymas.
- Dermatomikozės, įskaitant pėdų (*tinea pedis*), kūno (*tinea corporis*) ar blauzdų (*tinea cruris*) dermatofitiją, įvairiaspalvę dedervinę (*tinea versicolor*) ir *candida* grybelių sukeltą odos infekcinę ligą, kai reikia sisteminio gydymo.
- Nagų dermatofitija (*Tinea unguium*), jeigu nusprendžiama, kad kiti vaistiniai preparatai netinka.

Diffucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytų infekcinių ligų profilaktikai.

- Kriptokokinio meningito atkryčio profilaktika pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika.
- Burnos, ryklės ir stemplės kandidozės atkryčio profilaktika ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra didelė ligos atkryčio rizika.
- Makšties kandidozės pasikartojimo (4 ar daugiau epizodų per metus) rizikai mažinti.

- *Candida* grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika pacientams, kuriems yra ilgalaikė neutropenija (pvz., pacientams, kurie serga kraujo piktybinėmis ligomis ir yra gydomi chemoterapija arba pacientams, kuriems persodintos kamieninės hemopoezinės ląstelės [žr. 5.1 skyrių]).

Diflucan vartojimo indikacijos išnešiotiems naujagimiams, kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams, vaikams ir paaugliams (0-17 metų)

Diflucan vartojamas gleivinės (burnos ir ryklės, stemplės) kandidozei, invazinei kandidozei, kriptokokiniam meningitui gydyti bei kandidozės profilaktikai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta. Diflucan galima vartoti palaikomajam gydymui, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą galima pradėti dar neturint pasėlio ar kitokių laboratorinių tyrimų rezultatų, tačiau juos gavus, antiinfekcinį gydymą reikia tinkamai koreguoti.

Būtina atsižvelgti į oficialias vietines priešgrybelinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

### Dozavimas

Flukonazolo dozė turi būti parinkta atsižvelgiant į grybelių infekcijos rūšį ir sunkumą. Jei infekcinei ligai išgydyti reikia vartoti kartotines dozes, preparato vartojama tol, kol klinikinių arba laboratorinių tyrimų duomenimis patvirtinama, kad aktyvi grybelių sukelta infekcija išnyko. Vaistinio preparato pavartojus per trumpai, aktyvi infekcija gali atsinaujinti.

### Suaugę žmonės

| Indikacijos         |                                                                                                                                     | Dozavimas                                                                         | Gydymo trukmė                                                                                                                |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kriptokokozė</b> | - Kriptokokinio meningito gydymas.                                                                                                  | Įsotinamoji dozė – 400 mg pirmąją parą.<br>Po to vartojama 200-400 mg paros dozė. | Paprastai gydoma mažiausiai 6-8 savaites.<br>Jei yra gyvybei pavojinga infekcinė liga, paros dozė galima didinti iki 800 mg. |
|                     | - Palaikomasis gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika. | 200 mg per parą.                                                                  | Neribotą laikotarpį vartojama 200 mg paros dozė.                                                                             |

|                                                                                                                     |                                      |                                                                                          |                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kokcidioidomikozė</b>                                                                                            |                                      | 200-400 mg paros dozė.                                                                   | Nuo 11 iki 24 mėnesių ar ilgiau, atsižvelgiant į paciento būklę. Gydant kai kurias infekcines ligas, ypač meningines ligas, apsvarsčius galima skirti 800 mg dozę per parą.  |
| <b>Invazinė kandidozė</b>                                                                                           |                                      | Įsotinamoji dozė – 800 mg pirmąją parą.<br>Po to vartojama 400 mg paros dozė.            | Paprastai kandidemiją rekomenduojam gydyti dar 2 savaites po to, kai gaunamas pirmasis neigiamas pasėlio rezultatas ir išnyksta su kandidemija susiję požymiai ir simptomai. |
| <b>Gleivinės kandidozės gydymas</b>                                                                                 | - Burnos ir ryklės kandidozė         | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą.<br>Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą. | 7-21 paros (kol pasireiškia burnos ir ryklės kandidozės remisija). Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                               |
|                                                                                                                     | - Stemplės kandidozė                 | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą.<br>Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą. | 14-30 parų (kol pasireiškia stemplės kandidozės remisija). Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                       |
|                                                                                                                     | - Kandidurija                        | 200-400 mg per parą                                                                      | 7-21 paros. Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                                                                      |
|                                                                                                                     | - Lėtinė atrofinė kandidozė          | 50 mg per parą                                                                           | 14 parų                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                     | - Lėtinė odos ir gleivinės kandidozė | 50-100 mg per parą                                                                       | Iki 28 parų. Gali tekti gydyti ilgiau: tai priklauso nuo infekcijos sunkumo, imuninės sistemos būklės ir infekcijos pobūdžio.                                                |
|                                                                                                                     |                                      |                                                                                          |                                                                                                                                                                              |
| <b>Gleivinės kandidozės atkryčio profilaktika pacientams, kurie yra užsikrėtę ŽIV ir yra didelė atkryčio rizika</b> | - Burnos ir ryklės kandidozė         | 100-200 mg per parą arba po 200 mg 3 kartus per parą savaitę.                            | Ligonius, kuriems yra lėtinė imunosupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                                                   |
|                                                                                                                     | - Stemplės kandidozė                 | 100-200 mg per parą arba po 200 mg 3 kartus per savaitę.                                 | Ligonius, kuriems yra lėtinė imunosupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                                                   |

|                                                                                                                            |                                                                                                                        |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lytinių organų kandidozė</b>                                                                                            | - Ūminė makšties kandidozė<br>- Kandidozinis balanitas                                                                 | 150 mg                                                                                                                                | Vienkartinė dozė.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                            | - Pasikartojančios makšties kandidozės (4 ar daugiau epizodų per metus) gydymas ir profilaktika.                       | Po 150 mg kas trečią parą (1, 4 ir 7 dieną, iš viso – 3 dozės), po to vartojama palaikomoji dozė – po 150 mg vieną kartą per savaitę. | Palaikomoji dozė vartojama 6 mėnesius.                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Dermatomikozės</b>                                                                                                      | - <i>tinea pedis</i><br>- <i>tinea corporis</i><br>- <i>tinea cruris</i><br>- <i>candida</i> sukeltos infekcinės ligos | Po 150 mg vieną kartą per savaitę arba po 50 mg vieną kartą per parą.                                                                 | 2-4 savaites, pėdų dermatofitiją ( <i>tinea pedis</i> ) gali tekti gydyti iki 6 savaitių.                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                            | - <i>tinea versicolor</i>                                                                                              | Po 300-400 mg vieną kartą per savaitę.                                                                                                | 1-3 savaites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                            |                                                                                                                        | Po 50 mg vieną kartą per parą                                                                                                         | 2-4 savaites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                            | - Nagų dermatofitija ( <i>tinea unguium</i> )                                                                          | Po 150 mg vieną kartą per savaitę.                                                                                                    | Gydyti reikia tol, kol infekuotą nagą pakeis naujas (neinfekuotas). Rankų pirštų nagai paprastai atauga per 3-6 mėn., kojų – per 6-12 mėn., tačiau jų augimo greitis gali gerokai skirtis (tai priklauso ir nuo amžiaus). Sėkmingai pašalinus ilgai trukusią lėtinę infekciją, nagų forma kartais lieka pakitusi. |
| <b><i>Candida</i> grybelių sukeltų infekcinių ligų profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia ilgalaikė neutropenija</b> |                                                                                                                        | 200-400 mg                                                                                                                            | Gydymą reikia pradėti iki numatomo neutropenijos atsiradimo likus kelioms dienoms ir tęsti dar 7 dienas po to, kai neutropenija išnyksta (neutrofilų kiekis tampa didesnis kaip 1000 ląstelių/mm <sup>3</sup> ).                                                                                                  |

#### Specialių grupių pacientai

##### *Senyvi žmonės*

Dozavimą reikia keisti, atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. skyrelį „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Jei gydoma vienkartinė dozė, jos keisti nereikia. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (įskaitant vaikus), gydymas kartotinėmis flukonazolo dozėmis pradedamas įsotinamąja 50-400 mg paros dozė

(atsižvelgiant į tai indikacijai rekomenduojamą paros dozę), o tolesnė paros dozė nustatoma remiantis žemiau esančia lentele, atsižvelgiant į indikaciją.

| Kreatinino klirensas (ml/min.)    | Procentinė rekomenduojamos dozės dalis |
|-----------------------------------|----------------------------------------|
| >50                               | 100%                                   |
| ≤50 (ligonis nedializuojamas)     | 50%                                    |
| Ligonis reguliariai dializuojamas | 100 % po kiekvienos dializės           |

Pacientams, kuriems reguliariai atliekamos dializės, reikia vartoti 100 % rekomenduojamos dozės po kiekvieno dializės seanso. Tomis dienomis, kai dializės seanso nėra, pacientams reikia vartoti mažesnę dozę pagal kreatinino klirensą.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Duomenų apie ligonius, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug, todėl Diflucan tokiems ligoniams reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Vaikams

Vaikams negalima vartoti didesnės kaip 400 mg paros dozės.

Vaikų, kaip ir panašiomis ligomis sergančių suaugusių žmonių, infekcinių ligų gydymo trukmė priklauso nuo klinikinės ir grybelių reakcijos. Diflucan vartojama kartą per parą.

Dozavimas vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nurodytas poskyryje „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“. Flukonazolo farmakokinetika vaikų, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme netirta (apie neišnešiotus kūdikius, kuriems yra pirminis inkstų nesubrendimas, žr. toliau).

#### *28 dienų – 11 metų kūdikiai, pradedantys vaikščioti kūdikiai ir vaikai*

| Indikacijos                                                                                                                     | Dozavimas                                                                             | Rekomendacijos                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Gleivinės kandidozė                                                                                                           | Pradinė dozė – 6 mg/kg kūno svorio<br>Vėliau vartojama 3 mg/kg kūno svorio paros dozė | Siekiant, kad greičiau nusistovėtų pusiausvyrinė apykaita, pirmąją dieną galima vartoti pradinę dozę |
| - Invazinė kandidozė<br>- Kriptokokinis meningitas                                                                              | Paros dozė – 6-12 mg/kg kūno svorio.                                                  | Priklauso nuo ligos sunkumo                                                                          |
| - Palaikomasis gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika | 6 mg/kg dozė per parą.                                                                | Priklauso nuo ligos sunkumo.                                                                         |
| - Pacientų, kurių imuninė sistema nuslopinta, kandidozės profilaktika                                                           | Paros dozė – 3-12 mg/kg kūno svorio.                                                  | Priklauso nuo neutropenijos sunkumo ir trukmės (žr. dozavimą suaugusiems žmonėms)                    |

#### *12-17 metų paaugliai*

Vaistinio preparato skiriantis specialistas, atsižvelgdamas į amžių bei subrendimo laipsnį, turi nuspręsti, koks dozavimas (rekomenduojamas suaugusiems žmonėms ar vaikams) labiausiai tinka. Klinikiniai duomenys rodo, vaikų organizme flukonazolo klirensas yra didesnis nei suaugusių žmonių. Suaugusiems žmonėms vartojant 100 mg, 200 mg ir 400 mg dozę bei vaikams vartojant atitinkamai 3 mg/kg kūno svorio, 6 mg/kg kūno svorio ir 12 mg/kg kūno svorio dozę, sisteminė ekspozicija būna panaši.

Vaikų lyties organų kandidozės gydymo saugumas ir veiksmingumas neištirtas. Šiuo metu turimi saugumo duomenys aprašyti 4.8 skyriuje. Jei Diflucan būtina gydyti 12-17 paauglių lyties organų kandidozę, dozuoti reikia taip, kaip ir suaugusiems žmonėms.

*Išnešioti gimę naujagimiai (0-27 dienų)*

Iš naujagimių organizmo flukonazolas išsiskiria lėtai. Farmakokinetinių duomenų, patvirtinančių dozavimą laiku gimusiems naujagimiams, yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

| Amžiaus grupė                       | Dozavimas                                                                                                                   | Rekomendacijos                                                        |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Išnešioti naujagimiai (0-14 dienų)  | Kas 72 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 72 val. |
| Išnešioti naujagimiai (15-27 dienų) | Kas 48 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 48 val. |

Vartojimo metodas

Diflucan vartojama per burną arba infuzuojama į veną, vartojimo metodas priklauso nuo klinikinės paciento būklės. Vietoj į veną vartojamo flukonazolo pradėjus vartoti geriamojo preparato arba atvirkštinio atveju paros dozės koreguoti nereikia.

Diflucan gali būti vartojamas valgio metu arba nevalgius.

Nurodymai, kaip praskiesti miltelius geriamajai suspensijai pateikti 6.6 skyriuje. Paruošta suspensija yra baltos arba balkšvos spalvos apelsinų skonio..

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai, susijusiems azolo dariniams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Atsižvelgiant į kartotinių dozių sąveikos tyrimo metu gautus duomenis, draudžiama kartu vartoti terfenidino bei kartotinės 400 mg ar didesnės Diflucan paros dozės. Diflucan gydomiems ligoniams draudžiama vartoti kitų QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų bei preparatų, kurių metabolizme dalyvauja fermentas CYP3A4, pvz., cisaprido, astemizolo, pimoizido, kvinidino ir eritromicino (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Galvos odos dermatofitija (*tinea capitis*)

Buvo tirtas vaikų galvos dermatofitijos gydymas flukonazolu. Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas nėra pranašesnis už grizeofulviną, gydymas buvo veiksmingas mažiau kaip 20 % atvejų. Todėl galvos dermatofitijos gydyti Diflucan negalima.

Kriptokokozė

Duomenų apie kitų vietų (pvz., plaučių ar odos) kriptokokozės gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Giliosios endeminės mikozės

Duomenų apie kitų endeminių mikozės formų (parakokcididomikozės, limfinės sistemos ir odos sporotrichozės ir histoplazmozės) gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Inkstų sistema

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistema

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai.

Buvo retų su Diflucan vartojimu susijusių sunkaus toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną, atvejų, dažniausiai pacientams, kurie sirgo ir kitomis sunkiomis ligomis. Akivaizdaus ryšio tarp toksinio su Diflucan vartojimu susijusio poveikio kepenims ir flukonazolo paros dozės, gydymo trukmės, paciento lyties ar amžiaus nenustatyta. Nutraukus gydymą, toksinis flukonazolo poveikis kepenims paprastai išnyksta.

Ligonius, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys gydymo Diflucan metu tampa nenormalūs, būtina atidžiai stebėti, nes gali pasireikšti sunkesnis kepenų sutrikimas.

Pacientas turi žinoti galimus sunkaus poveikio kepenims simptomus (tokie simptomai yra sunki astenija, anoreksija, nuolatinis pykinimas, vėmimas ir gelta). Jei jų atsiranda, pacientas privalo nedelsdamas nutraukti flukonazolo vartojimą ir kreiptis į gydytoją.

### Širdies ir kraujagyslių sistema

Kai kurių azolų, įskaitant Diflucan, vartojimas buvo susijęs su QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje. Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje Diflucan gydytiems pacientams buvo labai retų QT intervalo pailgėjimo bei *torsades de pointes* atvejų. Tokių sutrikimų atsirado sunkiai sergantiems pacientams, kurie turėjo daug rizikos veiksnių, įskaitant širdies struktūrą pažeidžiančias ligas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą bei kitų vaistinių preparatų, kurie galėjo lemti minėtus sutrikimus, vartojimą.

Diflucan būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra minėta širdies ritmo sutrikimą sukelti galinti būklė. Negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą ir yra metabolizuojami citochromo P450 (CYP) 3A4 (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

### Halofantrinas

Žinoma, kad rekomenduojamomis terapinėmis dozėmis vartojamas halofantrinas ilgina QT intervalą, be to, jis yra CYP3A4 substratas. Dėl šios priežasties flukonazolo vartoti kartu su halofantrinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

### Odos reakcijos

Retai pacientams gydymo flukonazolu metu atsirado eksfoliacinių odos reakcijų, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrozė. AIDS sergantiems ligoniams daugelio vaistinių preparatų sukeliama sunkių odos reakcijų rizika yra didesnė. Jei pacientui gydoma paviršinė grybelių sukelta infekcinė liga ir atsiranda išbėrimas, kurį, manoma, sukėlė flukonazolas, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Jei išberia ligonį, sergantį invazine ar sistetine grybelių sukelta infekcine liga, tokį pacientą reikia atidžiai stebėti, ir, atsiradus pūslių arba daugiaformei eritemai, gydymą flukonazolu nutraukti.

### Padidėjęs jautrumas

Kaip ir vartojant kitokių azolų, buvo retų anafilaksijos atvejų (žr. 4.3 skyrių).

### Citochromas P450

Flukonazolas yra stiprus CYP2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei Diflucan vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 ir kurių terapinė platuma yra maža, tokį pacientą būtina stebėti (žr. 4.5 skyrių).

### Terfenadinas

Diflucan mažesnėmis kaip 400 mg paros dozėmis kartu su terfenadinu vartojantį pacientą būtina atidžiai stebėti (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

#### Pagalbinės medžiagos

Diflucan miltelių geriamajai suspensijai sudėtyje yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti draudžiama

Cisapridas. Aprašyta atvejų, kai flukonazolo kartu su cisapridu vartojusiems pacientams atsirado širdies sutrikimų, įskaitant polimorfinę paroksizminę skilvelinę tachikardiją. Kontroliuoto klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad kartu vartojant flukonazolo (200 mg kartą per parą) bei cisaprido (po 20 mg keturis kartus per parą), reikšmingai padidėja cisaprido koncentracija plazmoje bei pailgėja QTc intervalas. Kartu vartoti flukonazolo ir cisaprido draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Terfenadinas. Kadangi pacientams, vartojusiems azolo grupės preparatų nuo grybelių kartu su terfenadinu, buvo su QTc intervalo pailgėjimu susijusių sunkių širdies ritmo sutrikimų atvejų, atlikti šių vaistinių preparatų sąveikos tyrimai. Vieno tyrimo metu ligonių, vartojusių 200 mg flukonazolo paros dozę, QTc intervalas nepailgėjo. Kito tyrimo metu pacientai vartojo 400 mg ir 800 mg flukonazolo paros dozę. Nustatyta, kad 400 mg ir didesnė flukonazolo paros dozė reikšmingai didina kartu vartojamo terfenadino koncentraciją plazmoje. Kartu vartoti terfenadino ir 400 mg ar didesnę flukonazolo paros dozę draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Jei kartu su terfenadinu vartojama mažesnė nei 400 mg flukonazolo paros dozė, pacientą būtina atidžiai stebėti.

Astemizolas. Flukonazolas gali mažinti kartu vartojamo astemizolo klirensą, todėl didėja jo koncentracija plazmoje ir gali pailgėti QT intervalas bei (retai) prasidėti *torsades de pointes*. Flukonazolo ir astemizolo kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pimozidas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo pimozido metabolizmą. Padidėjusi pimozido koncentracija plazmoje gali ilginti QT, todėl retais atvejais galimas *torsades de pointes*. Flukonazolo ir pimozido kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kvinidinas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo kvinidino metabolizmą. Kvinidino vartojusiems ligoniams buvo QT pailgėjimo ir (retai) *torsades de pointes* atvejų. Flukonazolo ir kvinidino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Eritromicinas. Jei kartu vartojama flukonazolo ir eritromicino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Flukonazolo ir eritromicino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti nerekomenduojama

Halofantrinas. Flukonazolas slopina CYP3A4 ir todėl gali didinti halofantrino koncentraciją plazmoje. Jei kartu vartojama flukonazolo ir halofantrino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Minėtų preparatų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu būtina vartoti atsargiai bei kurių dozę reikia koreguoti

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis flukonazolui

Rifampicinas. Kartu su rifampicinu vartojamo flukonazolo AUC sumažėja 25%, pusinės eliminacijos laikas sutrumpėja 20%. Būtina apsvarstyti, ar rifampicinu gydomiems ligoniams nereikia padidinti flukonazolo dozės.

Sąveikos tyrimų metu nustatyta, kad maistas, cimetidinas, antacidiniai vaistiniai preparatai bei būklė po viso kūno radioterapijos po kaulų čiulpų persodinimo geriamojo flukonazolo absorbcijos kliniškai reikšmingai nekeičia.

#### Flukonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Flukonazolas yra stiprus citochromo P450 (CYP) izofermento 2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei flukonazolo vartojama kartu su kitomis medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C9 ar CYP3A4, be toliau paminėtos pastebėtos ar dokumentuotos sąveikos, gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje. Tokių vaistinių preparatų kartu su flukonazolu reikia vartoti atsargiai, ligoniai turi būti atidžiai stebimi. Nutraukus flukonazolo vartojimą, dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko fermentų slopinimas gali tęstis 4-5 dienas (žr. 4.3 skyrių).

Alfentanilis. Flukonazolą (400 mg) vartojant kartu su į veną vartojamu alfentaniliu (20 µg/kg) sveikiems savanoriams, alfentanilio AUC<sub>10</sub> padidėjo 2 kartus (greičiausiai dėl CYP3A4 slopinimo). Gali prireikti keisti alfentanilio dozę.

Amitriptilinas, nortriptilinas. Flukonazolas stiprina amitriptilino bei nortriptilino poveikį. 5-nortriptilino ir (arba) S-amitriptilino koncentraciją reikia tirti kombinuotojo gydymo pradžioje bei po savaitės. Gali reikėti keisti amitriptilino ar nortriptilino dozę.

Amfotericinas B. Infekuotoms pelėms, kurių imuninė sistema buvo normali ar susilpnėjusi, kartu vartojami flukonazolas ir amfotericinas B sukėlė nestiprų adityvų poveikį grybeliams esant sistemeinei *C. albicans* infekcijai, tačiau intrakranialinės *Cryptococcus neoformans* infekcijos atveju sąveikos neatsirado, o sisteminės *A. fumigatus* infekcijos atveju pasireiškė šių preparatų antagonizmas. Klinikinė šių tyrimų metu gautų duomenų svarba nežinoma.

Antikoagulantai. Po preparato pasirodymo rinkoje gauta pranešimų, kad pacientams, kartu su varfarinu vartojusiems flukonazolo (kaip ir kitų azolų grupės preparatų nuo grybelio), buvo kraujavimo sutrikimų (kraujosrūvų, epistaksės, kraujavimo iš virškinimo trakto, hematurijos ir juodų išmatų atsiradimo) atvejų, susijusių su protrombino laiko pailgėjimu. Kombinuotojo gydymo flukonazolu ir varfarinu metu protrombino laikas pailgėjo iki 2 kartų, tikėtina tokio poveikio priežastis – su CYP2C9 susijusio varfarino metabolizmo slopinimas. Pacientams, kurie vartoja flukonazolą kartu su kumarino tipo antikoaguliantais, reikia atidžiai matuoti protrombino laiką. Gali prireikti koreguoti varfarino dozę.

Benzodiazepinai (trumpai veikiantys), pvz.: midazolamas, triazolamas. Flukonazolas reikšmingai didina geriamojo midazolamo koncentraciją bei psichomotorinį poveikį. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 7,5 mg geriamojo midazolamo doze, midazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 3,7 ir 2,2 karto. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 0,25 mg geriamojo triazolamo doze, triazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 4,4 ir 2,3 karto. Vartojant kartu flukonazolą, triazolamo poveikis sustiprėjo ir pailgėjo. Jei flukonazolo vartojantį pacientą būtina gydyti benzodiazepinu, reikia apsvarstyti, ar nereikia sumažinti benzodiazepino dozės, ir ligonį tinkamai stebėti.

Karbamazepinas. Flukonazolas slopina karbamazepino metabolizmą ir 30% didina koncentraciją serume. Gali pasireikšti toksinis karbamazepino poveikis. Atsižvelgiant į nustatytą koncentraciją bei poveikį, gali reikėti koreguoti karbamazepino dozę.

Kalcio kanalų blokatoriai. Kai kurie kalcio kanalų antagonistai (nifedipinas, isradipinas, amlodipinas, verapamilis ir felodipinas) metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4. Flukonazolas gali didinti sisteminę kalcio kanalų antagonistų ekspoziciją. Pacientą rekomenduojama dažnai tirti, ar neatsiranda nepageidaujamų reiškinių.

Celekoksibas. Klinikinio tyrimo metu kartu su 200 mg flukonazolo paros doze vartoto celekoksibo (vartota 200 mg dozė)  $C_{\max}$  padidėjo 68%, AUC - 134%. Ligoniams, kurie vartoja flukonazolo, celekoksibo dozę gali reikėti mažinti dvigubai.

Ciklofosfamidai. Kartu vartojant ciklofosfamido bei flukonazolo, didėja bilirubino ir kreatinino koncentracija serume. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau reikia turėti omenyje bilirubino ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimo riziką.

Fentanilis. Pranešta apie vieną mirtiną apsinuodijimo fentaniliu atvejį, kuris galėjo būti susijęs su fentanilio ir flukonazolo sąveika. Be to, su sveikais savanoriais nustatyta, kad flukonazolas reikšmingai ilgina fentanilio eliminaciją. Padidėjus fentanilio koncentracijai, gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas. Pacientą būtina atidžiai stebėti, nes galimas kvėpavimo slopinimas. Gali reikėti koreguoti fentanilio dozę.

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai. Jei kartu vartojama flukonazolo bei HMG-KoA reduktazės inhibitorių, kurių metabolizme dalyvauja CYP3A4 (pvz., atorvastatino, simvastatino) ar CYP2C9 (pvz., fluvastatino), didėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Jei minėtų preparatų kartu vartoti būtina, reikia stebėti, ar neatsiranda miopatijos ar rabdomiolizės simptomų, bei tirti kreatininkinazės koncentraciją. Jei gerokai padidėja kreatininkinazės koncentracija arba diagnozuojama ar įtariama miopatija ar rabdomiolizė, gydymą HMG-CoA inhibitoriais būtina nutraukti.

Imuninę sistemą slopinantys preparatai (t. y. ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas)

Ciklosporinas. Flukonazolas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją ir AUC. Kombinuotojo gydymo flukonazolu (200 mg per parą) ir ciklosporinu (2,7 mg/kg kūno svorio per parą) metu ciklosporino AUC padidėjo 1,8 karto. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau ciklosporino dozę reikia mažinti atsižvelgiant į jo koncentraciją.

Everolimuzas. Tyrimų *in vivo* ir *in vitro* neatlikta, tačiau flukonazolas, slopindamas CYP3A4, gali didinti everolimuzo koncentraciją serume.

Sirolimuzas. Flukonazolas didina sirolimuzo koncentraciją plazmoje, galbūt dėl su CYP3A4 ir P-glikoproteinu susijusio metabolizmo slopinimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau sirolimuzo dozę būtina koreguoti atsižvelgiant į poveikį bei koncentraciją.

Takrolimuzas. Flukonazolas gali didinti geriamojo takrolimuzo koncentraciją serume iki 5 kartų, kadangi slopinamas su CYP3A4 susijęs takrolimuzo metabolizmas žarnyne. Reikšmingų į veną vartojamo takrolimuzo farmakokinetikos parametrų pokyčių nenustatyta. Padidėjusi takrolimuzo koncentracija buvo susijusi su nefrotoksinio poveikiu. Geriamojo takrolimuzo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją.

Losartanas. Flukonazolas slopina losartano vartimą veikliuoju metabolitu (E-3174), nuo kurio labiausiai priklauso vartojant losartano pasireiškiantis antagonistinis poveikis angiotenzino II receptoriams. Pacientai privalo nuolat matuoti kraujospūdį.

Metadonas. Flukonazolas gali didinti metadono koncentraciją serume. Gali reikėti koreguoti metadono dozę.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo. Flukonazolas kartu vartojamo flurbiprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidina atitinkamai 23% ir 81%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien flurbiprofeno. Be to, jei flukonazolo vartojama kartu su receminiu ibuprofenu (400 mg dozė), farmakologinį poveikį sukeliančio aktyviojo izomero, t. y. S-(+)-ibuprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidėja atitinkamai 15% ir 82%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien raceminio ibuprofeno.

Nors specifinių tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti sisteminę kitų NVNU, kuriuos metabolizuoja CYP2C9 (pvz., naprokseno, lornoksikamo, meloksikamo ir diklofenako), ekspoziciją.

Rekomenduojama pacientą dažnai tirti, ar neatsiranda su NVNU vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių ar toksinio poveikio. Gali reikėti koreguoti NVNU dozę.

Fenitoinas. Flukonazolas slopina fenitoino metabolizmą kepenyse. Vartojant kartotines 200 mg flukonazolo ir 250 mg į veną švirkščiamo fenitoino dozes, fenitoino AUC<sub>24</sub> padidėjo 75%, C<sub>min</sub> - 128%. Jei šių vaistinių preparatų vartojama kartu, siekiant išvengti toksinio fenitoino poveikio, reikia tirti fenitoino koncentraciją serume.

Prednizonas. Gautas pranešimas apie atvejį, kai pacientui, kuriam buvo persodintos kepenys ir kuris vartojo prednizono, po trijų mėnesių trukmės gydymo flukonazolu nutraukimo atsirado ūminis antinksčių žievės nepakankamumas. Flukonazolo vartojimo nutraukimas tikriausiai padidino CYP3A4 aktyvumą, todėl sustiprėjo prednizono metabolizmas. Jei pacientas ilgai vartojo flukonazolo ir prednizono, būtina atidžiai stebėti, ar po gydymo flukonazolu nutraukimo neatsiranda antinksčių žievės nepakankamumo.

Rifabutinas. Flukonazolas didina rifabutino koncentraciją serume, todėl rifabutino AUC padidėja iki 80%. Buvo atvejų, kai ligoniams, kartu vartojusiems rifabutino ir flukonazolo, pasireiškė uveitas. Kombinuotojo gydymo atveju reikia turėti omenyje galimus toksinio rifabutino poveikio simptomus.

Sakvinaviras. Flukonazolas padidino sakvinaviro AUC ir C<sub>max</sub> atitinkamai maždaug 50% ir 55%, kadangi slopina CYP3A4 veikiamą sakvinaviro metabolizmą kepenyse bei slopina P-glikoproteiną. Sąveika su sakvinaviru / ritonaviru netirta, bet gali būti dar stipresnė. Gali prireikti koreguoti sakvinaviro dozę.

Sulfonilkarbamidai. Nustatyta, kad flukonazolas ilgina kartu vartojamų geriamųjų sulfonilkarbamidų (pvz., chlorpropamido, glibenklamido, glipizido, tolbutamido) pusinės eliminacijos iš sveikų savanorių serumo laiką. Jei minėtų preparatų vartojama kartu, reikia dažnai tirti gliukozės koncentraciją kraujyje bei atitinkamai mažinti sulfonilkarbamido dozę.

Teofilinas. Placebu kontroliuoto sąveikos tyrimo metu 14 dienų vartotas flukonazolas (200 mg dozė) 18% sumažino vidutinį teofilino plazmos klirensą. Jei flukonazolo vartoja pacientas, gydomas didelėmis teofilino dozėmis, arba dėl kitų priežasčių yra padidėjusi toksinio teofilino poveikio rizika, ligonį reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksinio teofilino poveikio požymių. Jei atsiranda toksinio poveikio požymių, gydymą reikia koreguoti.

Žiemės alkaloidai. Nors tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti žiemės alkaloidų (pvz., vinkristino ir vinblastino) koncentraciją plazmoje, todėl gali pasireikšti neurotoksinis poveikis. Galima jo priežastis yra CYP3A4 slopinantis poveikis.

Vitaminas A. Gautas pranešimas apie atvejį, kai vienam pacientui, vartojusiam all-trans-retinoinės rūgšties (rūgštinės vitamino A formos) ir flukonazolo, atsirado su CNS susijęs nepageidaujamas smegenų pseudonaviką primenantis poveikis, išnykęs po gydymo flukonazolu nutraukimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, bet reikia turėti omenyje galimą su CNS susijusį nepageidaujamą poveikį.

Vorikonazolas (CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius). Tyrimo metu 8 sveiki savanoriai vartojo geriamojo vorikonazolo (400 mg kas 12 val. 1 dieną, po to 200 mg kas 12 val. 2,5 dienos) ir geriamojo flukonazolo (400 mg 1 dieną, po to 200 mg kas 24 val. 4 dienas). Vorikonazolo C<sub>max</sub> ir AUC<sub>τ</sub> vidutiniškai padidėjo atitinkamai 57% (90% PI: 20%, 107%) ir 79% (90% PI: 40%, 128%). Kiek reikia sumažinti vorikonazolo ir flukonazolo dozę ir (arba) jos vartojimo dažnumą, kad minėto poveikio neatsirastų, nenustatyta. Jei po flukonazolo pavartojimo vartojama vorikonazolo, būtina stebėti, ar neatsiranda su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Zidovudinas. Flukonazolas zidovudino C<sub>max</sub> ir AUC didina atitinkamai 84% ir 74%, kadangi maždaug 45% sumažėja geriamojo zidovudino klirensas. Kartu su flukonazolu vartojamo zidovudino pusinės eliminacijos laikas padidėjo maždaug 128%. Šių vaistinių preparatų kartu vartojančius pacientus

būtina stebėti, ar neatsiranda su zidovudinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Galima apsvarstyti zidovudino dozės sumažinimą.

Azitromicinas. Atviro atsitiktinių imčių trijų kryžminių grupių tyrimo, kuriame dalyvavo 18 sveikų savanorių, metu vertintas vienkartinės 1200 mg geriamojo azitromicino dozės poveikis vienkartinės 800 mg geriamojo flukonazolo dozės farmakokinetikai bei flukonazolo poveikis azitromicino farmakokinetikai. Reikšmingos farmakokinetinės flukonazolo ir azitromicino sąveikos neatsirado.

Geriamieji kontraceptikai. Atlikti du kartotinėmis dozėmis vartojamo flukonazolo ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetinės sąveikos tyrimai. 50 mg flukonazolo paros dozė hormonų koncentracijos reikšmingai neveikė, o 200 mg dozė etinilestradiolio AUC didino 40%, levonorgestrelis - 24%. Vadinasi, netikėtina, kad tokių kartotinių flukonazolo dozių vartojimas turėtų įtakos sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Buvo stebėta keli šimtai nėščių moterų, pirmąjį nėštumo trimestrą vartojusių standartines vienkartinės ar kartotinės flukonazolo dozes (mažiau nei 200 mg per parą), nepageidaujamo poveikio vaisiui neatsirado. Buvo atvejų, kai moterų, kurios nėštumo laikotarpiu tris mėnesius ar ilgiau nuo koksidioidomikozės vartojo dideles flukonazolo dozes (400-800 mg per parą), naujagimiams atsirado dauginių apsigimimų, įskaitant brachicefaliją, ausų displaziją, gigantišką priekinį momenėlį, šlaunikaulio išlinkimą bei stipinkaulio ir žastikaulio sinostoze. Koks ryšys tarp flukonazolo vartojimo ir tokių sutrikimų, neaišku.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Iprastinę flukonazolo dozę nėščioms moterims galima trumpai vartoti tik neabejotinai būtinu atveju.

Didelėmis flukonazolo dozėmis ar (arba) ilgai nėščias moteris galima gydyti tik tuo atveju, jei infekcinė liga kelia pavojų gyvybei.

##### Žindymas

Flukonazolo patenka į moters pieną, koncentracija būna mažesnė nei plazmoje. Išgėrus vienkartinę įprastinę 200 mg ar mažesnę flukonazolo dozę, maitinti krūtimi galima. Jei preparato vartojama kartotinai ar didelėmis dozėmis, krūtimi maitinti nerekomenduojama.

##### Vaisingumas

Flukonazolas žiurkių patinų ir patelių vislumo nekeitė (žr. 5.3 skyrių).

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Diflucan poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia įspėti, kad vartojant Diflucan gali pradėti svaigti galva ar prasidėti traukuliai (žr. 4.8 skyrių) ir kad atsiradus tokių simptomų, vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Dažniausios (> 1/10) nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, yra galvos skausmas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, alanino amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato amintoransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas ir išbėrimas.

Toliau išvardyti pastebėti ar pranešti nepageidaujami gydymo Diflucan metu pasireiškusieji nepageidaujamų reakcijų atvejai pagal dažnumą suskirstyti taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $\leq 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $\leq 1/1\,000$ ), labai reti ( $\leq 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

| Organų sistemų klasė                              | Dažni<br>(nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )                                                                                                                                                              | Nedažni<br>(nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $\leq 1/100$ )                                                                      | Reti<br>(nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $\leq 1/1\ 000$ )                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai            |                                                                                                                                                                                                        | Anemija                                                                                                                 | Agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija                                                                                                                                                                    |
| Imuninės sistemos sutrikimai                      |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         | Anafilaksija                                                                                                                                                                                                                   |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai                 |                                                                                                                                                                                                        | Apetito sumažėjimas                                                                                                     | Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija                                                                                                                                                                     |
| Psichikos sutrikimai                              |                                                                                                                                                                                                        | Somnolencija, nemiga                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                |
| Nervų sistemos sutrikimai                         | Galvos skausmas                                                                                                                                                                                        | Traukuliai, parestezija, galvos svaigimas, skonio pojūčio pokytis                                                       | Tremoras                                                                                                                                                                                                                       |
| Ausų ir labirintų sutrikimai                      |                                                                                                                                                                                                        | Galvos sukimasis                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                |
| Širdies sutrikimai                                |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                         | Torsades de pointes tachikardija (žr. 4.4 skyrių), QT pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                                             |
| Virškinimo trakto sutrikimai                      | Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas                                                                                                                                                       | Vidurių užkietėjimas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai       | Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių) | Cholestazė (žr. 4.4 skyrių), gelta (žr. 4.4 skyrių), bilirubino koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)             | Kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių nekrozė (žr. 4.4 skyrių), hepatitas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                      |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai               | Išbėrimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                                                                             | Vaistinio preparato sukelta erupcija (žr. 4.4 skyrių), dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas | Toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių), Stivenso ir Džonsono sindromas (žr. 4.4 skyrių), ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (žr. 4.4 skyrių), eksfoliacinis dermatitas, angioneurozinė edema, veido edema, alopecija |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai |                                                                                                                                                                                                        | Mialgija                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                            |  |                                                          |  |
|------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------|--|
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> |  | Nuovargis, bendrasis negalavimas, astenija, karščiavimas |  |
|------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------|--|

#### Vaikai

Klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu, kuriuos atliekant lyties organų kandidozė nebuvo gydoma, pasireiškusio nepageidaujamo poveikio bei laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių pobūdis bei dažnumas buvo panašus į būdingą suaugusiems pacientams.

### **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie Diflucan perdozavusiems žmonėms atsiradusias haliucinacijas ir paranooidinį elgesį.

Perdozavus gali būti veiksmingas simptominis gydymas (palaikomosios priemonės, prireikus – skrandžio plovimas).

Didelė flukonazolo dalis išskiriama su šlapimu, todėl jo eliminaciją tikriausiai skatina išskiriamo šlapimo tūrio didinimas. Trijų valandų hemodializė flukonazolo koncentraciją plazmoje sumažina maždaug 50%.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

#### Klasifikavimas pagal ATC

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio preparatai nuo grybelių, triazolo dariniai, ATC kodas – J02AC01.

#### Veikimo mechanizmas

Flukonazolas yra triazolo darinių grupės vaistinis preparatas nuo grybelių. Pagrindinis jo veikimo mechanizmas yra grybelių citochromo P-450 sukeltos 14-alfa lanosterolio demetilavimo, t. y. svarbiausio grybelių ergosterolio sintezės etapo, slopinimas. 14-alfa-metil-sterolių kaupimasis koreliuoja su ergosterolio kiekio grybelių ląstelių membranose sumažėjimu ir tai gali būti priešgrybelinio flukonazolo poveikio priežastis. Nustatyta, kad flukonazolas selektyviau veikia grybelio citochromo P-450 fermentus nei įvairias žinduolių citochromo P-450 fermentų sistemas.

Ne ilgiau kaip 28 dienas vartota 50 mg Diflucan dozė testosterono koncentracijos vyrų plazmoje ir steroidų koncentracijos vaisingo amžiaus moterų plazmoje nekeitė. 200-400 mg flukonazolo paros dozė kliniškai reikšmingo poveikio sveikų savanorių vyrų endogeninių steroidų koncentracijai ir reakcijai į stimuliaciją AKTH nesukėlė. Sąveikos tyrimų su antipirinu metu nustatyta, kad jo metabolizmo vienkartinė ar kartotinė vartojama 50 mg flukonazolo dozė nekeičia.

#### Jautrumas *in vitro*

*In vitro* flukonazolas sukelia priešgrybelinį poveikį daugumai labiausiai kliniškai paplitusių *Candida* rūšių (įskaitant *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Daug *C. glabrata* rūšių yra jautrios, o *C. krusei* – atsparios flukonazolo poveikiui.

Flukonazolas *in vitro* sukelia poveikį *Cryptococcus neoformans*, *Cr. gattii* bei endeminiais pelėsiniais mikroorganizmams *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ir *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### FK/FD ryšys

Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas ryšys tarp MSK ir veiksmingumo gydant įvairias eksperimentines *Candida* rūšių sukeltas mikoze. Klinikinių tyrimų metu nustatytas linijinis ryšys AUC ir flukonazolo dozės (santykis beveik 1:1). Taip pat yra tiesioginis (nors ir ne absoliutus) ryšys tarp AUC ar dozės ir reikiamos klinikinės reakcijos gydant burnos kandidozę bei kiek silpnesnis ryšys gydant kandidemiją. Išgijimo tikimybė yra mažesnė, jei infekcinę ligą sukėlė padermės, kurių flukonazolo MSK yra didesnė.

### Atsparumo atsiradimo mechanizmas (-ai)

*Candida* rūšių atsparumas azolų grupės priešgrybeliniams preparatams gali atsirasti keliais mechanizmais. Grybelių padermėms, kuriose vienu ar keliais minėtais mechanizmais pasireiškia atsparumas, būdinga didelė minimali slopinamoji flukonazolo koncentracija (MSK), o tai neigiamai veikia veiksmingumą *in vivo* ir klinikinėmis sąlygomis.

Gauta pranešimų apie superinfekciją, kurią sukėlė kitokios nei *C. albicans* *Candida* rūšys, kurios dažnai būna natūraliai atsparios flukonazolo poveikiui (pvz., *Candida krusei*). Tokiais atvejais gali reikėti skirti alternatyvų gydymą nuo grybelių.

### Jautrumo ribos (pagal EUCAST)

Remiantis farmakokinetinių/farmakodinaminių (FK/FD) duomenų analize, jautrumu *in vitro* ir klinikine EUCAST-AFST (Europos jautrumo antimikrobiniais vaistiniams preparatams tyrimų komiteto priešgrybelinio jautrumo grupės, *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) reakcija, buvo nustatytos *Candida* rūšių jautrumo flukonazolui ribos (EUCAST racionalaus flukonazolo vartojimo dokumentas (2007 m.), 2 versija). Jautrumo ribos buvo suskirstytos į su rūšimis nesusijusias jautrumo ribas, kurios buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo, bei į su dažniausiai žmonių infekcines ligas sukeliančiomis rūšimis susijusias jautrumo ribas. Šios jautrumo ribos pateikiamos žemiau esančioje lentelėje.

| Priešgrybelinis preparatas | Su rūšimis susijusios jautrumo ribos (S</R>) |                         |                       |                             |                           | Su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos <sup>A</sup><br>S</R> |
|----------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                            | <i>Candida albicans</i>                      | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                              |
| Flukonazolas               | 2/4                                          | ND                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                          |

J = jautrios, A = atsparios

A = su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo. Šias jautrumo ribas galima naudoti tik mikroorganizmams, kurie neturi specifinių jautrumo ribų.

-- = jautrumo tyrimų atlikti nerekomenduojama, kadangi šių rūšių sukeltų infekcinių ligų gydymas šiuo vaistiniu preparatu yra mažai veiksmingas.

ND = nepakanka duomenų, ar šis vaistinis preparatas yra tinkamas pasirinkimas gydant šių rūšių sukeltas infekcines ligas.

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Į veną vartojamo ar geriamojo flukonazolo farmakokinetinės savybės yra panašios.

### Absorbcija

Išgertas flukonazolas absorbuojamas gerai, koncentracija plazmoje (ir sisteminis biologinis prieinamumas) būna daugiau kaip 90% koncentracijos, atsirandančios po preparato suleidimo į veną. Kartu vartojamas maistas išgerto preparato absorbcijos neveikia. Vaistinio preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda po 0,5-1,5 val. Koncentracija plazmoje būna proporcinga suvartotai dozei. Preparato vartojant kartotinau kartą per parą, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 4-5 dienas. Jei 1 dieną pavartojama dvigubai didesnė už įprastinę paros dozę įsotinama doze, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 2 dienas.

### Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris maždaug atitinka bendrąjį organizmo vandens tūrį. Prie plazmos baltymų jungiasi nedaug (11-12%) pavartotos dozės.

Flukonazolas gerai įsiskverbia į visus tirtus audinius. Flukonazolo koncentracija seilėse ir skrepliuose būna panaši į koncentraciją plazmoje. Pacientų, sergančių grybelių sukeltu meningitu, cerebrospinaliniame skystyje flukonazolo koncentracija būna maždaug 80% koncentracijos plazmoje.

Odoje flukonazolo koncentracija būna didelė: raginiame sluoksnyje, epidermyje, dermoje ir išskiriamame prakaito koncentracija būna didesnė už koncentraciją serume. Flukonazolas kaupiasi raginiame sluoksnyje. Kartą per parą vartojant 50 mg dozę, flukonazolo koncentracija po 12 dienų buvo 73 µg/g, o po gydymo nutraukimo praėjus 7 dienoms ji buvo 5,8 µg/g. Kartą per savaitę vartojant 150 mg dozę, flukonazolo koncentracija raginiame sluoksnyje 7 dieną buvo 23,4 µg/g, o po antrosios dozės pavartojimo praėjus 7 dienoms ji buvo 7,1 µg/g.

Flukonazolo koncentracija naguose po 4 mėnesių gydymo kartą per parą vartojama 150 mg doze buvo 4,05 µg/g sveikuose ir 1,8 µg/g pažeistuose naguose, o po gydymo nutraukimo praėjus 6 mėnesiams, naguose flukonazolo vis dar buvo randama.

#### Biotransformacija

Tik labai nedidelė flukonazolo dalis yra metabolizuojama. Tik 11% radioaktyvios dozės išsiskiria su šlapimu pakitusiu pavidalu. Flukonazolas yra selektyvaus poveikio izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Be to, flukonazolas yra izofermento CYP2C19 inhibitorius.

#### Ekskrecija

Flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 30 valandų. Daugiausia preparato išskiriama per inkstus: maždaug 80% pavartotos dozės išskiriama su šlapimu nepakitusiu pavidalu. Flukonazolo klirensas yra proporcingas kreatinino klirensui. Duomenų apie kraujyje esančius metabolitus nėra.

Ilgas pusinės eliminacijos iš plazmos laikas leidžia preparato vartoti kartą per parą gydant makšties kandidozę ir kartą per savaitę gydant kitas ligas.

#### Farmakokinetika, jei yra inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu yra sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 20 ml/min.), pusinės eliminacijos laikas pailgėja nuo 30 val. iki 98 val. Dėl šios priežasties tokiems pacientams reikia mažinti dozę. Flukonazolas pašalinamas hemodializės ir kiek mažesniais kiekiais pilvaplėvės dializės metu. Per trijų valandų hemodializę iš kraujo pašalinama maždaug 50% flukonazolo.

#### Farmakokinetika vaikų organizme

Farmakokinetiniai duomenys įvertinti apibendrinus 5 tyrimų, kuriuose dalyvavo 113 vaikų, rezultatus: 2 tyrimai buvo vienkartinės dozės, 2 – kartotinių dozių, viename dalyvavo neišnešioti naujagimiai. Vieno tyrimo duomenų vertinti nebuvo galima, nes jam įpusėjus buvo pakeista farmacinė preparato forma. Yra papildomų duomenų, gautų iš tyrimo, kai preparato vartota ne pagal indikaciją.

9 mėnesių – 15 metų vaikams pavartojus 2-8 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozę, 1 mg/kg kūno svorio dozei AUC buvo maždaug 38 µg\*val./ml. Vartojant kartotines dozes, vidutinis flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 15-18 val., pasiskirstymo tūris – maždaug 880 ml/kg kūno svorio. Pavartojus vienkartinę dozę, pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo ilgesnis (maždaug 24 val.). Panašus pusinės flukonazolo eliminacijos iš plazmos laikas buvo 11 parų – 11 mėnesių kūdikiams į veną sušvirkštus vienkartinę 3 mg/kg kūno svorio dozę. Tokio amžiaus pacientų organizme pasiskirstymo tūris buvo maždaug 950 ml/kg kūno svorio.

Duomenų apie flukonazolo farmakokinetiką naujagimių organizme yra nedaug: farmakokinetiniai tyrimai atlikti tik su neišnešiotais naujagimiais. Vidutinis amžius, kai suleista pirmoji dozė, buvo 24 val. (9-36 val.), vidutinis kūno svoris gimus buvo 0,9 kg (0,75-1,10 kg). Tyrime dalyvavo 12 neišnešiotų naujagimių, gestacinio amžiaus vidurkis buvo maždaug 28 savaitės. Septyni pacientai baigė visą protokole numatytą tyrimą ir suvartojo ne daugiau kaip penkias 6 mg/kg kūno svorio dozes, kurios infuzuotos į veną kas 72 val. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas pirmąją parą buvo 74 (44-185) val., 7 parą jis sumažėjo ir buvo vidutiniškai 53 (30-131) val., 13 parą – 47 (27-68) val. Plotas po koncentracijos kreive 1 parą buvo 271 (173-385) µg\*val./ml, 7 parą padidėjo ir buvo

vidutiniškai 490 (292-734)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ , 13 parą sumažėjo ir buvo vidutiniškai 360 (167-566)  $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ . Pasiskirstymo tūris 1 parą buvo 1183 (1070-1470)  $\text{ml}/\text{kg}$  kūno svorio, vėliau didėjo ir 7 parą buvo vidutiniškai 1184 (510-130)  $\text{ml}/\text{kg}$  kūno svorio, 13 parą – 1328 (1040-1680)  $\text{ml}/\text{kg}$  kūno svorio.

#### Farmakokinetika senyvų žmonių organizme

Farmakokinetikos tyrime dalyvavę 22 žmonės, kurių amžius buvo nuo 65 metų ar vyresni, vartojo vienkartinę 50 mg geriamojo flukonazolo dozę. Dešimt pacientų tuo pat metu vartojo ir diuretikų.  $C_{\text{max}}$  buvo 1,54  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , ji atsirado po dozės pavartojimo praėjus 1,3 val. Vidutinis AUC buvo  $76,4 + 20,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ , vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 46,2 val. Šie farmakokinetiniai parametrai buvo didesni nei atitinkami sveikų jaunų vyrų savanorių rodmenys. Kartu vartojami diuretikai AUC ar  $C_{\text{max}}$  reikšmingai nekeitė. Be to, kreatinino klirensas (74  $\text{ml}/\text{min.}$ ), procentinė su šlapimu išsiskyrusi nepakitęs vaistinio preparato dalis (0-24 val., 22%) ir apskaičiuotas flukonazolo inkstų klirensas (0,124  $\text{ml}/\text{min.}/\text{kg}$  kūno svorio) senyvų žmonių organizme paprastai buvo mažesni nei atitinkami rodmenys jaunesnių savanorių organizme. Manoma, kad flukonazolo farmakokinetikos pokyčiai senyvų žmonių organizme yra susiję su pablogėjusia tokių ligonių inkstų funkcija.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

#### Kancerogeninis poveikis

Pelėms bei žiurkėms, kurioms 24 mėnesius girdytos 2,5  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio, 5  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio ir 10  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio flukonazolo paros dozės (maždaug 2-7 kartus viršijančios žmonėms rekomenduojamą dozę), kancerogeninio poveikio neatsirado. Žiurkių patinams, vartojusiems 5  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio ir 10  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio paros dozes, dažniau atsirado kepenų ląstelių adenoma.

#### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patinams ir patelėms girdytos 5  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio, 10  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio ar 20  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio bei parenteriniu būdu vartotos 5  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio, 25  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio, 75  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio flukonazolo dozės poveikio vislumui nedarė.

5  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio ar 10  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio dozės poveikio vaisiui nesukėlė. 25  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio, 50  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio ir didesnės dozės sukėlė anatominių sklaidos defektų (papildomų šonkaulių, inkstų geldelių išsiplėtimo) atsiradimo padažnėjimą bei pailgino kaulėjimą. 80-320  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio dozės dažnino žiurkių embriono ir vaisiaus žuvimą bei sukėlė vaisiaus sklaidos defektų (bangutų šonkaulių, nesuaugusio gomurio ir nenormalaus kaukolės ir snukio kaulėjimo atsiradimą).

Girdoma 20  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio dozė šiek tiek pailgino laikotarpį iki vaikavimosi, o 20  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio ir 40  $\text{mg}/\text{kg}$  kūno svorio į veną sušvirkšta dozė kelioms patelėms sukėlė distociją ir pailgino vaikavimąsi. Tokių dozių sukeltas vaikavimosi sutrikimas pasireiškė nedideliu negyvų jauniklių atsivedimo padažnėjimu ir išgyvenusių jauniklių skaičiaus sumažėjimu. Poveikis žiurkių vaikavimuisi yra susijęs su rūšiai specifiniu estrogenų sintezę slopinančiu didelių flukonazolo dozių poveikiu. Flukonazolu gydomoms moterims tokių hormoninių pokyčių nepasireiškė (žr. 5.1 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Koloidinis silicio dioksidas, bevandenis  
Titano dioksidas (E171)  
Ksantano lipai  
Natrio citratas  
Citrinių rūgštis, bevandenė  
Natrio benzoatas  
Natūrali apelsinų skonio kvapioji medžiaga (sudėtyje yra apelsinų eterinio aliejaus ir maltodekstrino)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Geriamosios suspensijos miltelių tinkamumo laikas yra 24 mėnesiai.  
Paruoštos suspensijos tinkamumo laikas yra 28 dienos.  
Paruoštą suspensiją laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, negalima užšaldyti.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

10 mg/ml ir 40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai (60 ml buteliukas):

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai (175 ml buteliukas):

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

60 ml arba 175 ml didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai su arba vaikų neatidaromu plastiko uždoriu, arba vientisu užsukamu aliuminio uždoriu. Buteliuke yra baltos arba beveik baltos spalvos milteliai geriamajai suspensijai, kuriuos ištirpinus, paruošiama baltos arba beveik baltos spalvos apelsinų skonio suspensija.

Diflucan 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai

60 ml buteliuke yra 24,4 g miltelių geriamajai suspensijai. Ištirpinus miltelius, gaunama 40 ml suspensijos, suvartojamas tūris – 35 ml.

175 ml buteliuke yra 67,1 g miltelių geriamajai suspensijai. Ištirpinus miltelius, gaunama 110 ml suspensijos, suvartojamas tūris – 100 ml.

Diflucan 40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai

60 ml buteliuke yra 24,4 g miltelių geriamajai suspensijai. Ištirpinus miltelius, gaunama 40 ml suspensijos, suvartojamas tūris – 35 ml.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Kartu su 60 ml buteliuku gali būti tiekiamas 5 ml matavimo šaukštas ir (arba) 5 ml dozavimo švirkštas su įspaudžiamu buteliuko adapteriu.

Kartu su 175 ml buteliuku tiekama matavimo taurelė.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

### Tirpinimo instrukcijos

Ištirpinus miltelius, paruošiama baltos arba beveik baltos spalvos apelsinų skonio suspensija.

#### 60 ml buteliukai

1. Stuktelėkite buteliuką, kad atpalaiduotumėte miltelius.
2. Įpilkite nedidelį kiekį vandens ir stipriai pakratykite. Įpilkite vandens iki ant buteliuko esančios žymos (tai atitinka 24 ml įpilto vandens).
3. Stipriai kratykite 1-2 minutes, kad susidarytų homogeniška suspensija.
4. Buteliuko etiketėje užrašykite suspensijos paruošimo datą (paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 28 paros).

#### 175 ml buteliukai

1. Stuktelėkite buteliuką, kad atpalaiduotumėte miltelius.
2. Pamatuokite 66 ml negazuoto vandens ir vandenį įpilkite į buteliuką.
3. Stipriai kratykite 1-2 minutes, kad susidarytų homogeniška suspensija.
4. Buteliuko etiketėje užrašykite suspensijos paruošimo datą (paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 28 paros).

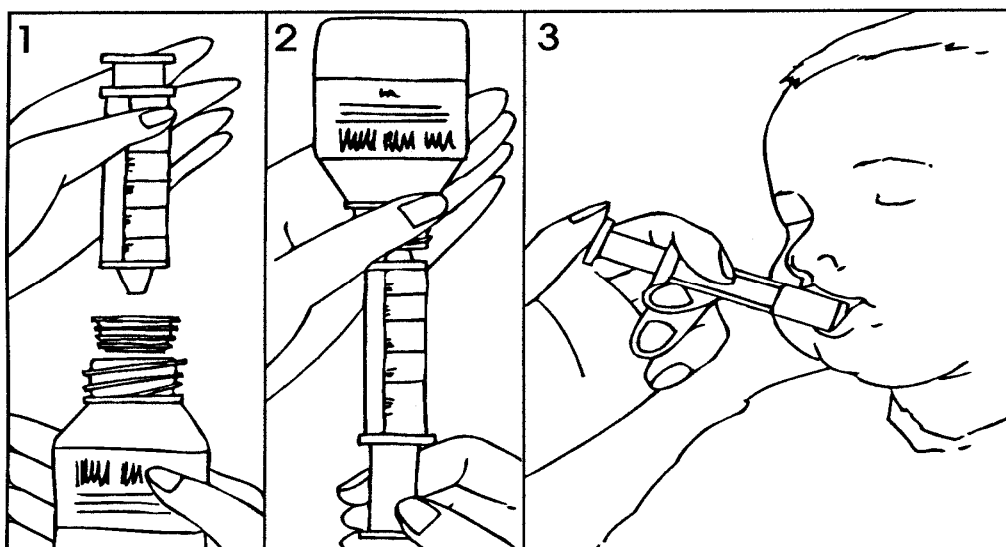
### Vartojimo instrukcijos

Kiekvieną kartą prieš vartojant, uždarytą buteliuką su suspensija gerai pakratykite.

### Švirkšto naudojimo instrukcijos vaikams

Paruoštą suspensiją gerai pakratykite.

1. Atidarykite buteliuką (nuimkite apsauginį dangtelį).
2. Įspauskite ant švirkšto uždėtą adapterį į buteliuko kaklelį (1, 2 – žr. paveikslėlį Nr. 1).
3. Apverskite buteliuką su švirkštu ir ištraukite gydytojo paskirtą suspensijos kiekį (žr. paveikslėlį Nr. 2). Padalos ant švirkšto rodo mililitrus.  
Vaikams negalima vartoti didesnės už didžiausią suaugusiųjų paros dozę (žr. 4.2 skyrių).
4. Nuimkite švirkštą nuo buteliuko.
5. Mažesniems vaikams vaistinį preparatą švirkštu galima sušvirkšti tiesiai į burną. Vartojimo metu vaikas turi būti vertikalioje padėtyje. Švirkšto galą nukreipkite už skruosto. Lėtai sušvirkškite suspensiją vaikui į burną (žr. paveikslėlį Nr. 3). Vyresniems vaikams suspensiją galima suleisti į šaukštą ir sugirdyti.
6. Po naudojimo švirkštą išplaukite.
7. Buteliuką uždarykite apsauginiu dangteliu. Adapteris gali likti buteliuko kaklelyje.



Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.  
Praėjus 28 paroms po suspensijos paruošimo, suspensijos likučiai turi būti sunaikinti.

**7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Naujausia vaistinio preparato charakteristikų santraukos redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml infuzinis tirpalas  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

25 ml infuzinio tirpalo yra 50 mg flukonazolo.  
50 ml infuzinio tirpalo yra 100 mg flukonazolo.  
100 ml infuzinio tirpalo yra 200 mg flukonazolo.  
200 ml infuzinio tirpalo yra 400 mg flukonazolo.

Kiekviename mililitre infuzinio tirpalo yra 2 mg flukonazolo.

Pagalbinė medžiaga: kiekviename mililitre tirpalo yra 9 mg natrio chlorido (atitinka 0,154 mmol natrio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas

Skaidrus bespalvis tirpalas, kuriame nėra matomų dalelių.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Diflucan gydamos toliau išvardytos grybelių sukeltos infekcinės ligos (žr. 5.1 skyrių).

Diflucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Kriptokokinis meningitas (žr. 4.4 skyrių).
- Kokcidiodomikozė (žr. 4.4 skyrių).
- Invazinė kandidozė.
- Gleivinės kandidozė, įskaitant burnos ir ryklės, stemplės kandidozę, kandiduriją bei lėtinę odos ir gleivinės kandidozę.
- Lėtinė atrofinei burnos kandidozė (dantų protezų sukeltos burnos opos), jeigu nepakanka burnos higienos ar lokalaus gydymo.

Diflucan skiriamas suaugusiems žmonėms išvardytų infekcinių ligų profilaktikai.

- Kriptokokinio meningito atkryčio profilaktika pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika.
- Burnos, ryklės ir stemplės kandidozės atkryčio profilaktika ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems yra didelė ligos atkryčio rizika.
- *Candida* grybelių sukeltos infekcinės ligos profilaktika pacientams, kuriems yra ilgalaikė neutropenija (pvz., pacientams, kurie serga kraujo piktybinėmis ligomis ir yra gydomi chemoterapija arba pacientams, kuriems persodintos kamieninės hemopoezinės ląstelės [žr. 5.1 skyrių]).

Diffucan vartojimo indikacijos išnešiotiems naujagimiams, kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams, vaikams ir paaugliams (0-17 metų)

Diffucan vartojamas gleivinės (burnos ir ryklės, stemplės) kandidozei, invazinei kandidozei, kriptokokiniam meningitui gydyti bei kandidozės profilaktikai pacientams, kurių imuninė sistema nuslopinta. Diffucan galima vartoti palaikomajam gydymui, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Gydymą galima pradėti dar neturint pasėlio ar kitokių laboratorinių tyrimų rezultatų, tačiau juos gavus, antiinfekcinį gydymą reikia tinkamai koreguoti.

Būtina atsižvelgti į oficialias vietines priešgrybelinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

### Dozavimas

Flukonazolo dozė turi būti parinkta atsižvelgiant į grybelių infekcijos rūšį ir sunkumą. Jei infekcinei ligai išgydyti reikia vartoti kartotines dozes, preparato vartojama tol, kol klinikinių arba laboratorinių tyrimų duomenimis patvirtinama, kad aktyvi grybelių sukelta infekcija išnyko. Vaistinio preparato pavartojus per trumpai, aktyvi infekcija gali atsinaujinti.

### Suaugę žmonės

| Indikacijos               |                                                                                                                                     | Dozavimas                                                                      | Gydymo trukmė                                                                                                                                                                |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Kriptokokoze</b>       | - Kriptokokinio meningito gydymas.                                                                                                  | Įsotinamoji dozė – 400 mg pirmąją parą. Po to vartojama 200-400 mg paros dozė. | Paprastai gydoma mažiausiai 6-8 savaites. Jei yra gyvybei pavojinga infekcinė liga, paros dozė galima didinti iki 800 mg.                                                    |
|                           | - Palaikomasis gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio pacientams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika. | 200 mg per parą.                                                               | Neribotą laikotarpį vartojama 200 mg paros dozė.                                                                                                                             |
| <b>Kokcidioidomikozė</b>  |                                                                                                                                     | 200-400 mg paros dozė.                                                         | Nuo 11 iki 24 mėnesių ar ilgiau, atsižvelgiant į paciento būklę. Gydant kai kurias infekcines ligas, ypač meningines ligas, apsvarsčius galima skirti 800 mg dozę per parą.  |
| <b>Invazinė kandidozė</b> |                                                                                                                                     | Įsotinamoji dozė – 800 mg pirmąją parą. Po to vartojama 400 mg paros dozė.     | Paprastai kandidemiją rekomenduojam gydyti dar 2 savaites po to, kai gaunamas pirmasis neigiamas pasėlio rezultatas ir išnyksta su kandidemija susiję požymiai ir simptomai. |

|                                                                                                                     |                                                                                                  |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gleivinės kandidozės gydymas</b>                                                                                 | - Burnos ir ryklės kandidozė                                                                     | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą.<br>Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą.                                            | 7-21 paros (kol pasireiškia burnos ir ryklės kandidozės remisija).<br>Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau. |
|                                                                                                                     | - Stemplės kandidozė                                                                             | Įsotinamoji dozė – 200-400 mg pirmąją parą.<br>Po to vartojama 100-200 mg dozė per parą.                                            | 14-30 parų (kol pasireiškia stemplės kandidozės remisija).<br>Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.         |
|                                                                                                                     | - Kandidurija                                                                                    | 200-400 mg per parą.                                                                                                                | 7-21 paros. Ligonius, kurių imuninė sistema labai nuslopinta, gali tekti gydyti ilgiau.                                                           |
|                                                                                                                     | - Lėtinė atrofinė kandidozė                                                                      | 50 mg per parą.                                                                                                                     | 14 parų.                                                                                                                                          |
|                                                                                                                     | - Lėtinė odos ir gleivinės kandidozė                                                             | 50-100 mg per parą.                                                                                                                 | Iki 28 parų. Gali tekti gydyti ilgiau: tai priklauso nuo infekcijos sunkumo, imuninės sistemos būklės ir infekcijos pobūdžio.                     |
| <b>Gleivinės kandidozės atkryčio profilaktika pacientams, kurie yra užsikrėtę ŽIV ir yra didelė atkryčio rizika</b> | - Burnos ir ryklės kandidozė                                                                     | 100-200 mg per parą arba po 200 mg 3 kartus per savaitę.                                                                            | Ligonių, kuriems yra lėtinė imunusupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                         |
|                                                                                                                     | - Stemplės kandidozė                                                                             | 100-200 mg per parą arba po 200 mg 3 kartus per savaitę.                                                                            | Ligonių, kuriems yra lėtinė imunusupresija, gydymo trukmė nėra apibrėžta.                                                                         |
| <b>Lytinių organų kandidozė</b>                                                                                     | - Ūminė makšties kandidozė.<br>- Kandidozinis balanitas.                                         | 150 mg                                                                                                                              | Vienkartinė dozė.                                                                                                                                 |
|                                                                                                                     | - Pasikartojančios makšties kandidozės (4 ar daugiau epizodų per metus) gydymas ir profilaktika. | Po 150 mg kas trečią parą (1, 4 ir 7 dieną, iš viso – 3 dozės), po to vartoti palaikomąją dozė – po 150 mg vieną kartą per savaitę. | Palaikomoji dozė vartojama 6 mėnesius.                                                                                                            |

|                                                              |  |            |                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|--|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Candida grybelių sukeltų infekcinių ligų profilaktika</b> |  | 200-400 mg | Gydymą reikia pradėti iki numatomo neutropenijos atsiradimo likus kelioms dienoms ir tęsti dar 7 dienas po to, kai neutropenija išnyksta (neutrofilų kiekis tampa didesnis kaip 1000 ląstelių/mm <sup>3</sup> ). |
|--------------------------------------------------------------|--|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Specialių grupių pacientai

##### *Senyvi žmonės*

Dozavimą reikia keisti, atsižvelgiant į inkstų funkciją (žr. skyrelį „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“).

##### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Daugiausia Diflucan išsiskiria su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu. Jei gydoma vienkartinė doze, jos keisti nereikia. Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi (įskaitant vaikus), gydymas kartotinėmis flukonazolo dozėmis pradedamas įsotinamąja 50-400 mg paros doze (atsižvelgiant į tai indikacijai rekomenduojamą paros dozę), o tolesnė paros dozė nustatoma remiantis žemiau esančia lentele, atsižvelgiant į indikaciją.

| <b>Kreatinino klirensas (ml/min.)</b> | <b>Procentinė rekomenduojamos dozės dalis</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| >50                                   | 100%                                          |
| ≤50 (ligonis nedializuojamas)         | 50%                                           |
| Ligonis reguliariai dializuojamas     | 100 % po kiekvienos dializės                  |

Pacientams, kuriems reguliariai atliekamos dializės, reikia vartoti 100% rekomenduojamos dozės po kiekvieno dializės seanso. Tomis dienomis, kai dializės seanso nėra, pacientams reikia vartoti mažesnę dozę pagal kreatinino klirensą.

##### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Duomenų apie ligonius, kurių kepenų funkcija sutrikusi, yra nedaug, todėl Diflucan tokiems ligoniams reikia skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Vaikams

Vaikams negalima vartoti didesnės kaip 400 mg paros dozės.

Vaikų, kaip ir panašiomis ligomis sergančių suaugusių žmonių, infekcinių ligų gydymo trukmė priklauso nuo klinikinės ir grybelių reakcijos. Diflucan vartojama kartą per parą.

Dozavimas vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nurodytas poskyryje „*Inkstų funkcijos sutrikimas*“. Flukonazolo farmakokinetika vaikų, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas, organizme netirta (apie neišnešiotus kūdikius, kuriems yra pirminis inkstų nesubrendimas, žr. toliau).

28 dienų – 11 metų kūdikiai, pradedantys vaikščioti kūdikiai ir vaikai

| Indikacijos                                                                                                                     | Dozavimas                                                                             | Rekomendacijos                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - Gleivinės kandidozė                                                                                                           | Pradinė dozė – 6 mg/kg kūno svorio<br>Vėliau vartojama 3 mg/kg kūno svorio paros dozė | Siekiant, kad greičiau nusistovėtų pusiausvyrinė apykaita, pirmąją dieną galima vartoti pradinę dozę |
| - Invazinė kandidozė<br>- Kriptokokinis meningitas                                                                              | Paros dozė – 6-12 mg/kg kūno svorio.                                                  | Priklauso nuo ligos sunkumo                                                                          |
| - Palaikomasis gydymas, norint išvengti kriptokokinio meningito atkryčio vaikams, kuriems yra didelė ligos pasikartojimo rizika | 6 mg/kg dozė per parą.                                                                | Priklauso nuo ligos sunkumo.                                                                         |
| - Pacientų, kurių imuninė sistema nuslopinta, kandidozės profilaktika                                                           | Paros dozė – 3-12 mg/kg kūno svorio.                                                  | Priklauso nuo neutropenijos sunkumo ir trukmės (žr. dozavimą suaugusiems žmonėms)                    |

#### 12-17 metų paaugliai

Vaistinio preparato skiriantis specialistas, atsižvelgdamas į amžių bei subrendimo laipsnį, turi nuspręsti, koks dozavimas (rekomenduojamas suaugusiems žmonėms ar vaikams) labiausiai tinka. Klinikiniai duomenys rodo, vaikų organizme flukonazolo klirensas yra didesnis nei suaugusių žmonių. Suaugusiems žmonėms vartojant 100 mg, 200 mg ir 400 mg dozę bei vaikams vartojant atitinkamai 3 mg/kg kūno svorio, 6 mg/kg kūno svorio ir 12 mg/kg kūno svorio dozę, sisteminė ekspozicija būna panaši.

#### Išnešioti naujagimiai (0-27 dienų)

Iš naujagimių organizmo flukonazolas išsiskiria lėtai.

Farmakokinetinių duomenų, patvirtinančių dozavimą laiku gimusiems naujagimiams, yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

| Amžiaus grupė                       | Dozavimas                                                                                                                   | Rekomendacijos                                                        |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Išnešioti naujagimiai (0-14 dienų)  | Kas 72 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 72 val. |
| Išnešioti naujagimiai (15-27 dienų) | Kas 48 val. vartojama tokia pati dozė (mg/kg kūno svorio), kaip ir kūdikiams, pradedantiems vaikščioti kūdikiams ir vaikams | Negalima vartoti didesnės kaip 12 mg/kg kūno svorio dozės kas 48 val. |

#### Vartojimo metodas

Diflucan vartojama per burną arba infuzuojama į veną, vartojimo metodas priklauso nuo klinikinės paciento būklės. Vietoj į veną vartojamo flukonazolo pradėjus vartoti geriamojo preparato arba atvirkštinio atveju paros dozės koreguoti nereikia.

Į veną flukonazolo infuzuojama ne didesniu kaip 10 ml/min. greičiu. Diflucan pagamintas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuzinio tirpalo pagrindu. 200 mg dozėje (100 ml buteliuke) yra po 15 mmol Na<sup>+</sup> ir Cl<sup>-</sup>. Diflucan yra praskiestas natrio chlorido tirpalas, todėl reikia apsvarstyti skysčio infuzavimo greitį pacientams, kuriems ribojamas natrio arba vandens vartojimas.

Nurodymai, kaip paruošti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje.

### 4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai, susijusiems azolo dariniams arba bet kuriai pagalbinei medžiagai (žr. 6.1 skyrių).

Atsižvelgiant į kartotinių dozių sąveikos tyrimo metu gautus duomenis, draudžiama kartu vartoti terfenidino bei kartotinės 400 mg ar didesnes Diflucan paros dozes. Diflucan gydomiems ligoniams draudžiama vartoti kitų QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų bei preparatų, kurių metabolizme dalyvauja fermentas CYP3A4, pvz., cisaprido, astemizolo, pimozido, kvinidino ir eritromicino (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Galvos odos dermatofitija (*tinea capitis*)

Buvo tirtas vaikų galvos dermatofitijos gydymas flukonazolu. Nustatyta, kad šis vaistinis preparatas nėra pranašesnis už grizeofulviną, gydymas buvo veiksmingas mažiau kaip 20% atvejų. Todėl galvos dermatofitijos gydyti Diflucan negalima.

#### Kriptokokozė

Duomenų apie kitų vietų (pvz., plaučių ar odos) kriptokokozės gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Giliosios endeminės mikožės

Duomenų apie kitų endeminės mikožės formų (parakokcidioidomikožės, limfinės sistemos ir odos sporotrichozės ir histoplazmozės) gydymo flukonazolu veiksmingumą yra nedaug, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Inkštų sistema

Pacientams, kurių inkštų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

#### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sistema

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Diflucan būtina vartoti atsargiai.

Buvo retų su Diflucan vartojimu susijusių sunkaus toksinio poveikio kepenims, įskaitant mirtiną, atvejų, dažniausiai pacientams, kurie sirgo ir kitomis sunkiomis ligomis. Akivaizdaus ryšio tarp toksinio su Diflucan vartojimu susijusio poveikio kepenims ir flukonazolo paros dozės, gydymo trukmės, paciento lyties ar amžiaus nenustatyta. Nutraukus gydymą, toksinis flukonazolo poveikis kepenims paprastai išnyksta.

Ligonius, kurių kepenų funkcijos tyrimų rodmenys gydymo Diflucan metu tampa nenormalūs, būtina atidžiai stebėti, nes gali pasireikšti sunkesnis kepenų sutrikimas.

Pacientas turi žinoti galimus sunkaus poveikio kepenims simptomus (tokie simptomai yra sunki astenija, anoreksija, nuolatinis pykinimas, vėmimas ir gelta). Jei jų atsiranda, pacientas privalo nedelsdamas nutraukti flukonazolo vartojimą ir kreiptis į gydytoją.

#### Širdies ir kraujagyslių sistema

Kai kurių azolų, įskaitant Diflucan, vartojimas buvo susijęs su QT intervalo pailgėjimu elektrokardiogramoje. Po vaistinio preparato pasirodymo rinkoje Diflucan gydytiems pacientams buvo labai retų QT intervalo pailgėjimo bei *torsades de pointes* atvejų. Tokių sutrikimų atsirado sunkiai sergantiems pacientams, kurie turėjo daug rizikos veiksnių, įskaitant širdies struktūrą pažeidžiančias ligas, elektrolitų pusiausvyros sutrikimą bei kitų vaistinių preparatų, kurie galėjo lemti minėtus sutrikimus, vartojimą.

Diflucan būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra minėta širdies ritmo sutrikimą sukelti galinti būklė. Negalima kartu vartoti kitų vaistinių preparatų, kurie ilgina QT intervalą ir yra metabolizuojami citochromo P450 (CYP) 3A4 (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

#### Halofantrinas

Žinoma, kad rekomenduojamomis terapinėmis dozėmis vartojamas halofantrinas ilgina QT intervalą, be to, jis yra CYP3A4 substratas. Dėl šios priežasties flukonazolo vartoti kartu su halofantrinu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

#### Odos reakcijos

Retai pacientams gydymo flukonazolu metu atsirado eksfoliacinių odos reakcijų, pvz., Stivenso ir Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė. AIDS sergantiems ligoniams daugelio vaistinių preparatų sukeliama sunkių odos reakcijų rizika yra didesnė. Jei pacientui gydoma paviršinė grybelių sukelta infekcinė liga ir atsiranda išbėrimas, kurį, manoma, sukėlė flukonazolas, šio vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti. Jei išberia ligonį, sergantį invazine ar sistetine grybelių sukelta infekcine liga, tokį pacientą reikia atidžiai stebėti, ir, atsiradus pūslių arba daugiaformei eritemai, gydymą flukonazolu nutraukti.

#### Padidėjęs jautrumas

Kaip ir vartojant kitokių azolų, buvo retų anafilaksijos atvejų (žr. 4.3 skyrių).

#### Citochromas P450

Flukonazolas yra stiprus CYP2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei Diflucan vartojama kartu su vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP2C9, CYP2C19 ar CYP3A4 ir kurių terapinė platuma yra maža, tokį pacientą būtina stebėti (žr. 4.5 skyrių).

#### Terfenadinas

Diflucan mažesnėmis kaip 400 mg paros dozėmis kartu su terfenadinu vartojantį pacientą būtina atidžiai stebėti (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

#### Pagalbinės medžiagos

Kiekviename mililitre šio vaistinio preparato yra 0,154 mmol natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### *Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti draudžiama*

Cisapridas. Aprašyta atvejų, kai flukonazolo kartu su cisapridu vartojusiems pacientams atsirado širdies sutrikimų, įskaitant polimorfinę paroksizminę skilvelinę tachikardiją. Kontroliuoto klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad kartu vartojant flukonazolo (200 mg kartą per parą) bei cisaprido (po 20 mg keturis kartus per parą), reikšmingai padidėja cisaprido koncentracija plazmoje bei pailgėja QTc intervalas. Kartu vartoti flukonazolo ir cisaprido draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Terfenadinas. Kadangi pacientams, vartojusiems azolo grupės preparatų nuo grybelių kartu su terfenadinu, buvo su QTc intervalo pailgėjimu susijusių sunkių širdies ritmo sutrikimų atvejų, atlikti šių vaistinių preparatų sąveikos tyrimai. Vieno tyrimo metu ligonių, vartojusių 200 mg flukonazolo paros dozė, QTc intervalas nepailgėjo. Kito tyrimo metu pacientai vartojo 400 mg ir 800 mg flukonazolo paros dozė. Nustatyta, kad 400 mg ir didesnė flukonazolo paros dozė reikšmingai didina kartu vartojamo terfenadino koncentraciją plazmoje. Kartu vartoti terfenadino ir 400 mg ar didesnė flukonazolo paros dozė draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Jei kartu su terfenadinu vartojama mažesnė nei 400 mg flukonazolo paros dozė, pacientą būtina atidžiai stebėti.

Astemizolas. Flukonazolas gali mažinti kartu vartojamo astemizolo klirensą, todėl didėja jo koncentracija plazmoje ir gali pailgėti QT intervalas bei (retai) prasidėti *torsades de pointes*. Flukonazolo ir astemizolo kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Pimozidas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo pimozido metabolizmą. Padidėjusi pimozido koncentracija plazmoje gali ilginti QT, todėl retais atvejais galima *torsades de pointes*. Flukonazolo ir pimozido kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kvinidinas. Nors tyrimų *in vitro* ar *in vivo* neatlikta, flukonazolas gali slopinti kartu vartojamo kvinidino metabolizmą. Kvinidino vartojusiems ligoniams buvo QT pailgėjimo ir (retai) *torsades de pointes* atvejų. Flukonazolo ir kvinidino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Eritromicinas. Jei kartu vartojama flukonazolo ir eritromicino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Flukonazolo ir eritromicino kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu vartoti nerekomenduojama

Halofantrinas. Flukonazolas slopina CYP3A4 ir todėl gali didinti halofantrino koncentraciją plazmoje. Jei kartu vartojama flukonazolo ir halofantrino, gali padidėti toksinio poveikio širdžiai (QT intervalo pailgėjimo, *torsades de pointes*) rizika, pacientas gali staiga mirti nuo širdies sutrikimo. Minėtų preparatų kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaistiniai preparatai, kurių kartu su flukonazolu būtina vartoti atsargiai bei kurių dozę reikia koreguoti

##### Kitų vaistinių preparatų poveikis flukonazolui

Rifampicinas. Kartu su rifampicinu vartojamo flukonazolo AUC sumažėja 25%, pusinės eliminacijos laikas sutrumpėja 20%. Būtina apsvarstyti, ar rifampicinu gydomiems ligoniams nereikia padidinti flukonazolo dozės.

Sąveikos tyrimų metu nustatyta, kad maistas, cimetidinas, antacidiniai vaistiniai preparatai bei būklė po viso kūno radioterapijos po kaulų čiulpų persodinimo geriamojo flukonazolo absorbcijos kliniškai reikšmingai nekeičia.

##### Flukonazolo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Flukonazolas yra stiprus citochromo P450 (CYP) izofermento 2C9 ir vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius. Be to, flukonazolas yra ir CYP2C19 inhibitorius. Jei flukonazolo vartojama kartu su kitomis medžiagomis, kurias metabolizuoja CYP2C9 ar CYP3A4, be toliau paminėtos pastebėtos ar dokumentuotos sąveikos, gali padidėti minėtų medžiagų koncentracija plazmoje. Tokių vaistinių preparatų kartu su flukonazolu reikia vartoti atsargiai, ligoniai turi būti atidžiai stebimi. Nutraukus flukonazolo vartojimą, dėl ilgo pusinės eliminacijos laiko fermentų slopinimas gali tęstis 4-5 dienas (žr. 4.3 skyrių).

Alfentanilis. Flukonazolą (400 mg) vartojant kartu su į veną vartojamu alfentaniliu (20 µg/kg) sveikiems savanoriams, alfentanilio AUC<sub>10</sub> padidėjo 2 kartus (greičiausiai dėl CYP3A4 slopinimo). Gali prireikti keisti alfentanilio dozę.

Amitriptilinas, nortriptilinas. Flukonazolas stiprina amitriptilino bei nortriptilino poveikį. 5-nortriptilino ir (arba) S-amitriptilino koncentraciją reikia tirti kombinuotojo gydymo pradžioje bei po savaitės. Gali reikėti keisti amitriptilino ar nortriptilino dozę.

Amfotericinas B. Infekuotoms pelėms, kurių imuninė sistema buvo normali ar susilpnėjusi, kartu vartojami flukonazolas ir amfotericinas B sukėlė nestiprų adityvų poveikį grybeliams esant sistemeinei *C. albicans* infekcijai, tačiau intrakranialinės *Cryptococcus neoformans* infekcijos atveju sąveikos neatsirado, o sisteminės *A. fumigatus* infekcijos atveju pasireiškė šių preparatų antagonizmas. Klinikinė šių tyrimų metu gautų duomenų svarba nežinoma.

Antikoagulantai. Po preparato pasirodymo rinkoje gauta pranešimų, kad pacientams, kartu su varfarinu vartojusiems flukonazolo (kaip ir kitų azolų grupės preparatų nuo grybelio), buvo kraujavimo sutrikimų (kraujosravyų, epistaksės, kraujavimo iš virškinimo trakto, hematurijos ir juodų išmatų atsiradimo) atvejų, susijusių su protrombino laiko pailgėjimu. Kombinuotojo gydymo flukonazolu ir varfarinu metu protrombino laikas pailgėjo iki 2 kartų, tikėtina tokio poveikio priežastis – su CYP2C9 susijusio varfarino metabolizmo slopinimas. Pacientams, kurie vartoja flukonazolą kartu su kumarino tipo antikoagulantais, reikia atidžiai matuoti protrombino laiką. Gali prireikti koreguoti varfarino dozę.

Benzodiazepinai (trumpai veikiantys), pvz.: midazolamas, triazolamas. Flukonazolas reikšmingai didina geriamojo midazolamo koncentraciją bei psichomotorinį poveikį. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 7,5 mg geriamojo midazolamo doze, midazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 3,7 ir 2,2 karto. 200 mg flukonazolo dozę vartojant kartu su 0,25 mg geriamojo triazolamo doze, triazolamo AUC padidėjo ir pusinis periodas pailgėjo atitinkamai 4,4 ir 2,3 karto. Vartojant kartu flukonazolą, triazolamo poveikis sustiprėjo ir pailgėjo. Jei flukonazolo vartojantį pacientą būtina gydyti benzodiazepinu, reikia apsvarstyti, ar nereikia sumažinti benzodiazepino dozės, ir ligonį tinkamai stebėti.

Karbamazepinas. Flukonazolas slopina karbamazepino metabolizmą ir 30% didina koncentraciją serume. Gali pasireikšti toksinis karbamazepino poveikis. Atsižvelgiant į nustatytą koncentraciją bei poveikį, gali reikėti koreguoti karbamazepino dozę.

Kalcio kanalų blokatoriai. Kai kurie kalcio kanalų antagonistai (nifedipinas, isradipinas, amlodipinas, verapamilis ir felodipinas) metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4. Flukonazolas gali didinti sisteminę kalcio kanalų antagonistų ekspoziciją. Pacientą rekomenduojama dažnai tirti, ar neatsiranda nepageidaujamų reiškinių.

Celekoksibas. Klinikinio tyrimo metu kartu su 200 mg flukonazolo paros doze vartoto celekoksibo (vartota 200 mg dozė)  $C_{max}$  padidėjo 68%, AUC - 134%. Ligoniams, kurie vartoja flukonazolą, celekoksibo dozę gali reikėti mažinti dvigubai.

Ciklofosfamidą. Kartu vartojant ciklofosfamido bei flukonazolo, didėja bilirubino ir kreatinino koncentracija serume. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau reikia turėti omenyje bilirubino ir kreatinino koncentracijos serume padidėjimo riziką.

Fentanilis. Pranešta apie vieną mirtiną apsinuodijimo fentaniliu atvejį, kuris galėjo būti susijęs su fentanilio ir flukonazolo sąveika. Be to, su sveikais savanoriais nustatyta, kad flukonazolas reikšmingai ilgina fentanilio eliminaciją. Padidėjus fentanilio koncentracijai, gali pasireikšti kvėpavimo slopinimas. Pacientą būtina atidžiai stebėti, nes galimas kvėpavimo slopinimas. Gali reikėti koreguoti fentanilio dozę.

HMG-KoA reduktazės inhibitoriai. Jei kartu vartojama flukonazolo bei HMG-KoA reduktazės inhibitorių, kurių metabolizme dalyvauja CYP3A4 (pvz., atorvastatino, simvastatino) ar CYP2C9 (pvz., fluvastatino), didėja miopatijos ir rabdomiolizės rizika. Jei minėtų preparatų kartu vartoti būtina, reikia stebėti, ar neatsiranda miopatijos ar rabdomiolizės simptomų, bei tirti kreatininkinazės koncentraciją. Jei gerokai padidėja kreatininkinazės koncentracija arba diagnozuojama ar įtariama miopatija ar rabdomiolizė, gydymą HMG-CoA inhibitoriais būtina nutraukti.

Imuninę sistemą slopinantys preparatai (t. y. ciklosporinas, everolimuzas, sirolimuzas ir takrolimuzas)

Ciklosporinas. Flukonazolas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją ir AUC. Kombinuotojo gydymo flukonazolu (200 mg per parą) ir ciklosporinu (2,7 mg/kg kūno svorio per parą) metu ciklosporino AUC padidėjo 1,8 karto. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau ciklosporino dozę reikia mažinti atsižvelgiant į jo koncentraciją.

Everolimuzas. Tyrimų *in vivo* ir *in vitro* neatlikta, tačiau flukonazolas, slopindamas CYP3A4, gali didinti everolimuzo koncentraciją serume.

Sirolimuzas. Flukonazolas didina sirolimuzo koncentraciją plazmoje, galbūt dėl su CYP3A4 ir P-glikoproteinu susijusio metabolizmo slopinimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, tačiau sirolimuzo dozę būtina koreguoti atsižvelgiant į poveikį bei koncentraciją.

Takrolimuzas. Flukonazolas gali didinti geriamojo takrolimuzo koncentraciją serume iki 5 kartų, kadangi slopinamas su CYP3A4 susijęs takrolimuzo metabolizmas žarnyne. Reikšmingų į veną vartojamo takrolimuzo farmakokinetikos parametrų pokyčių nenustatyta. Padidėjusi takrolimuzo koncentracija buvo susijusi su nefrotoksinio poveikiu. Geriamojo takrolimuzo dozę reikia mažinti atsižvelgiant į takrolimuzo koncentraciją.

Losartanas. Flukonazolas slopina losartano virtimą veikliuoju metabolitu (E-3174), nuo kurio labiausiai priklauso vartojant losartano pasireiškiantis antagonistinis poveikis angiotenzino II receptoriams. Pacientai privalo nuolat matuoti kraujospūdį.

Metadonas. Flukonazolas gali didinti metadono koncentraciją serume. Gali reikėti koreguoti metadono dozę.

Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo. Flukonazolas kartu vartojamo flurbiprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidina atitinkamai 23% ir 81%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien flurbiprofeno. Be to, jei flukonazolo vartojama kartu su receminiu ibuprofenu (400 mg doze), farmakologinį poveikį sukeliančio aktyviojo izomero, t. y. S-(+)-ibuprofeno  $C_{\max}$  ir AUC padidėja atitinkamai 15% ir 82%, palyginti su rodmenimis, būnančiais vartojant vien raceminio ibuprofeno.

Nors specifinių tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti sisteminę kitų NVNU, kuriuos metabolizuoja CYP2C9 (pvz., naprokseno, lornoksikamo, meloksikamo ir diklofenako), ekspoziciją. Rekomenduojama pacientą dažnai tirti, ar neatsiranda su NVNU vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių ar toksinio poveikio. Gali reikėti koreguoti NVNU dozę.

Fenitoinas. Flukonazolas slopina fenitoino metabolizmą kepenyse. Vartojant kartotines 200 mg flukonazolo ir 250 mg į veną švirkščiamo fenitoino dozes, fenitoino AUC<sub>24</sub> padidėjo 75%,  $C_{\min}$  - 128%. Jei šių vaistinių preparatų vartojama kartu, siekiant išvengti toksinio fenitoino poveikio, reikia tirti fenitoino koncentraciją serume.

Prednizonas. Gautas pranešimas apie atvejį, kai pacientui, kuriam buvo persodintos kepenys ir kuris vartojo prednizono, po trijų mėnesių trukmės gydymo flukonazolu nutraukimo atsirado ūminis antinksčių žievės nepakankamumas. Flukonazolo vartojimo nutraukimas tikriausiai padidino CYP3A4 aktyvumą, todėl sustiprėjo prednizono metabolizmas. Jei pacientas ilgai vartojo flukonazolo ir prednizono, būtina atidžiai stebėti, ar po gydymo flukonazolu nutraukimo neatsiranda antinksčių žievės nepakankamumo.

Rifabutinas. Flukonazolas didina rifabutino koncentraciją serume, todėl rifabutino AUC padidėja iki 80%. Buvo atvejų, kai ligoniams, kartu vartojusiems rifabutino ir flukonazolo, pasireiškė uveitas. Kombinuotojo gydymo atveju reikia turėti omenyje galimus toksinio rifabutino poveikio simptomus.

Sakvinaviras. Flukonazolas padidino sakvinaviro AUC ir  $C_{\max}$  atitinkamai maždaug 50% ir 55%, kadangi slopina CYP3A4 veikiamą sakvinaviro metabolizmą kepenyse bei slopina P-glikoproteiną. Sąveika su sakvinaviru / ritonaviru netirta, bet gali būti dar stipresnė. Gali prireikti koreguoti sakvinaviro dozę.

Sulfonilkarbamidai. Nustatyta, kad flukonazolas ilgina kartu vartojamų sulfonilkarbamidų (pvz., chlorpropamido, glibenklamido, glipizido, tolbutamido) pusinės eliminacijos iš sveikų savanorių serumo laiką. Jei minėtų preparatų vartojama kartu, reikia dažnai tirti gliukozės koncentraciją kraujyje bei atitinkamai mažinti sulfonilkarbamido dozę.

Teofilinas. Placebu kontroliuoto sąveikos tyrimo metu 14 dienų vartotas flukonazolas (200 mg dozė) 18% sumažino vidutinį teofilino plazmos klirensą. Jei flukonazolo vartoja pacientas, gydomas

didelėmis teofilino dozėmis, arba dėl kitų priežasčių yra padidėjusi toksinio teofilino poveikio rizika, ligonį reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda toksinio teofilino poveikio požymių. Jei atsiranda toksinio poveikio požymių, gydymą reikia koreguoti.

Žiėmės alkaloidai. Nors tyrimų neatlikta, flukonazolas gali didinti žiėmės alkaloidų (pvz., vinkristino ir vinblastino) koncentraciją plazmoje, todėl gali pasireikšti neurotoksinis poveikis. Galima jo priežastis yra CYP3A4 slopinantis poveikis.

Vitaminas A. Gautas pranešimas apie atvejį, kai vienam pacientui, vartojusiam all-trans-retinoinės rūgšties (rūgštinės vitamino A formos) ir flukonazolo, atsirado su CNS susijęs nepageidaujamas smegenų pseudonaviką primenantis poveikis, išnykęs po gydymo flukonazolu nutraukimo. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti galima, bet reikia turėti omenyje galimą su CNS susijusį nepageidaujamą poveikį.

Vorikonazolas (CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius). Tyrimo metu 8 sveiki savanoriai vartojo geriamojo vorikonazolo (400 mg kas 12 val. 1 dieną, po to 200 mg kas 12 val. 2,5 dienos) ir geriamojo flukonazolo (400 mg 1 dieną, po to 200 mg kas 24 val. 4 dienas). Vorikonazolo  $C_{max}$  ir AUC<sub>T</sub> vidutiniškai padidėjo atitinkamai 57% (90% PI: 20%, 107%) ir 79% (90% PI: 40%, 128%). Kiek reikia sumažinti vorikonazolo ir flukonazolo dozę ir (arba) jos vartojimo dažnumą, kad minėto poveikio neatsirastų, nenustatyta. Jei po flukonazolo pavartojimo vartojama vorikonazolo, būtina stebėti, ar neatsiranda su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių.

Zidovudinas. Flukonazolas zidovudino  $C_{max}$  ir AUC didina atitinkamai 84% ir 74%, kadangi maždaug 45% sumažėja geriamojo zidovudino klirensas. Kartu su flukonazolu vartojamo zidovudino pusinės eliminacijos laikas padidėjo maždaug 128%. Šių vaistinių preparatų kartu vartojančius pacientus būtina stebėti, ar neatsiranda su zidovudinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Galima apsvastyti zidovudino dozės sumažinimą.

Azitromicinas. Atviro atsitiktinių imčių trijų kryžminių grupių tyrimo, kuriame dalyvavo 18 sveikų savanorių, metu vertintas vienkartinės 1200 mg geriamojo azitromicino dozės poveikis vienkartinės 800 mg geriamojo flukonazolo dozės farmakokinetikai bei flukonazolo poveikis azitromicino farmakokinetikai. Reikšmingos farmakokinetinės flukonazolo ir azitromicino sąveikos neatsirado.

Geriamieji kontraceptikai. Atlikti du kartotinėmis dozėmis vartojamo flukonazolo ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetinės sąveikos tyrimai. 50 mg flukonazolo paros dozė hormonų koncentracijos reikšmingai neveikė, o 200 mg dozė etinilestradiolio AUC didino 40%, levonorgestrelį - 24%. Vadinas, netikėtina, kad tokių kartotinių flukonazolo dozių vartojimas turėtų įtakos sudėtinių geriamųjų kontraceptikų veiksmingumui.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Nėštumas

Buvo stebėta keli šimtai nėščių moterų, pirmąjį nėštumo trimestrą vartojusių standartines vienkartinės ar kartotines flukonazolo dozes (mažiau nei 200 mg per parą), nepageidaujamo poveikio vaisiui neatsirado.

Buvo atvejų, kai moterų, kurios nėštumo laikotarpiu tris mėnesius ar ilgiau nuo koksidioidomikozės vartojo dideles flukonazolo dozes (400-800 mg per parą), naujagimiams atsirado dauginių apsigimimų, įskaitant brachicefaliją, ausų displaziją, gigantišką priekinį momenėlį, šlaunikaulio išlinkimą bei stipinkaulio ir žastikaulio sinostozę. Koks ryšys tarp flukonazolo vartojimo ir tokių sutrikimų, neaišku.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Įprastinę flukonazolo dozę nėščioms moterims galima trumpai vartoti tik neabejotinai būtinu atveju.

Didelėmis flukonazolo dozėmis ar (arba) ilgai nėščias moteris galima gydyti tik tuo atveju, jei infekcinė liga kelia pavojų gyvybei.

### Žindymas

Flukonazolo patenka į moters pieną, koncentracija būna mažesnė nei plazmoje. Išgėrus vienkartinę įprastinę 200 mg ar mažesnę flukonazolo dozę, maitinti krūtimi galima. Jei preparato vartojama kartotinai ar didelėmis dozėmis, krūtimi maitinti nerekomenduojama.

### Vaisingumas

Flukonazolas žiurkių patinų ir patelių vislumo nekeitė (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Diflucan poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia įspėti, kad vartojant Diflucan gali pradėti svaigti galva ar prasidėti traukuliai (žr. 4.8 skyrių) ir kad atsiradus tokių simptomų, vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

Dažniausios ( $> 1/10$ ) nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, yra galvos skausmas, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, alanino amintotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartato amintotransferazės aktyvumo padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas ir išbėrimas.

Toliau išvardyti pastebėti ar pranešti nepageidaujami gydymo Diflucan metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų atvejai pagal dažnumą suskirstyti taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $\leq 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $\leq 1/1\,000$ ), labai reti ( $\leq 1/10\,000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

| Organų sistemų klasė                               | Dažni<br>(nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )        | Nedažni<br>(nuo $\geq 1/1\,000$ iki $\leq 1/100$ )                | Reti<br>(nuo $\geq 1/10\,000$ iki $\leq 1/1\,000$ )                   |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>      |                                                  | Anemija                                                           | Agranulocitozė, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija           |
| <b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>                |                                                  |                                                                   | Anafilaksija                                                          |
| <b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>           |                                                  | Apetito sumažėjimas                                               | Hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hipokalemija            |
| <b>Psichikos sutrikimai</b>                        |                                                  | Somnolencija, nemiga                                              |                                                                       |
| <b>Nervų sistemos sutrikimai</b>                   | Galvos skausmas                                  | Traukuliai, parestezija, galvos svaigimas, skonio pojūčio pokytis | Tremoras                                                              |
| <b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>                |                                                  | Galvos sukimasis                                                  |                                                                       |
| <b>Širdies sutrikimai</b>                          |                                                  |                                                                   | Torsades de pointes (žr. 4.4 skyrių), QT pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių) |
| <b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>                | Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas | Vidurių užkietėjimas, dispepsija, pilvo pūtimas, burnos džiuvimas |                                                                       |
| <b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b> | Alanino aminotransferazės aktyvumo               | Cholestazė (žr. 4.4 skyrių), gelta (žr. 4.4 skyrių), bilirubino   | Kepenų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių), kepenų                        |

|                                                            |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            | padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), aspartato aminotransferazės aktyvumo padidėjimas (žr. 4.4 skyrių), šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas (žr. 4.4 skyrių) | koncentracijos padidėjimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                             | ląstelių nekrozė (žr. 4.4 skyrių), hepatitas (žr. 4.4 skyrių), kepenų ląstelių pažeidimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                     |
| <b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>                 | Išbėrimas (žr. 4.4 skyrių)                                                                                                                                          | Vaistinio preparato sukelta erupcija (žr. 4.4 skyrių), dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas | Toksinė epidermio nekrolizė (žr. 4.4 skyrių), Stivenso ir Džonsono sindromas (žr. 4.4 skyrių), ūminė išplitusi egzanteminė pustuliozė (žr. 4.4 skyrių), eksfoliacinis dermatitas, angioneurozinė edema, veido edema, alopecija |
| <b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>   |                                                                                                                                                                     | Mialgija                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b> |                                                                                                                                                                     | Nuovargis, bendrasis negalavimas, astenija, karščiavimas                                                                |                                                                                                                                                                                                                                |

#### Vaikai

Klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu pasireiškusio nepageidaujamo poveikio bei laboratorinių tyrimų rodmenų pokyčių pobūdis bei dažnumas buvo panašus į būdingą suaugusiems pacientams.

### **4.9 Perdozavimas**

Gauta pranešimų apie Diflucan perdozavusiems žmonėms atsiradusias haliucinacijas ir paranoidinį elgesį.

Perdozavus gali būti veiksmingas simptominis gydymas (palaikomosios priemonės, prireikus – skrandžio plovimas).

Didelė flukonazolo dalis išskiriama su šlapimu, todėl jo eliminaciją tikriausiai skatina išskiriamo šlapimo tūrio didinimas. Trijų valandų hemodializė flukonazolo koncentraciją plazmoje sumažina maždaug 50%.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

#### Klasifikavimas pagal ATC

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio preparatai nuo grybelių, triazolo dariniai, ATC kodas – J02AC01.

#### Veikimo mechanizmas

Flukonazolas yra triazolo darinių grupės vaistinis preparatas nuo grybelių. Pagrindinis jo veikimo mechanizmas yra grybelių citochromo P-450 sukulto 14-alfa lanosterolio demetilavimo, t. y. svarbiausio grybelių ergosterolio sintezės etapo, slopinimas. 14-alfa-metil-sterolių kaupimasis koreliuoja su ergosterolio kiekio grybelių ląstelių membranose sumažėjimu ir tai gali būti

priešgrybelinio flukonazolo poveikio priežastis. Nustatyta, kad flukonazolas selektyviau veikia grybelio citochromo P-450 fermentus nei įvairias žinduolių citochromo P-450 fermentų sistemas.

Ne ilgiau kaip 28 dienas vartota 50 mg Diflucan dozė testosterono koncentracijos vyrų plazmoje ir steroidų koncentracijos vaisingo amžiaus moterų plazmoje nekeitė. 200-400 mg flukonazolo paros dozė kliniškai reikšmingo poveikio sveikų savanorių vyrų endogeninių steroidų koncentracijai ir reakcijai į stimuliavimą AKTH nesukėlė. Sąveikos tyrimų su antipirinu metu nustatyta, kad jo metabolizmo vienkartinė ar kartotinai vartojama 50 mg flukonazolo dozė nekeičia.

#### Jautrumas *in vitro*

*In vitro* flukonazolas sukelia priešgrybelinį poveikį daugumai labiausiai kliniškai paplitusių *Candida* rūšių (įskaitant *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Daug *C. glabrata* rūšių yra jautrios, o *C. krusei* – atsparios flukonazolo poveikiui.

Flukonazolas *in vitro* sukelia poveikį *Cryptococcus neoformans*, *Cr. gattii* bei endeminiams pelėsiniams mikroorganizmams *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ir *Paracoccidioides brasiliensis*.

#### FK/FD ryšys

Tyrimų su gyvūnais metu nustatytas ryšys tarp MSK ir veiksmingumo gydant įvairias eksperimentines *Candida* rūšių sukeltas mikoze. Klinikinių tyrimų metu nustatytas linijinis ryšys AUC ir flukonazolo dozės (santykis beveik 1:1). Taip pat yra tiesioginis (nors ir ne absoliutus) ryšys tarp AUC ar dozės ir reikiamos klinikinės reakcijos gydant burnos kandidozę bei kiek silpnesnis ryšys gydant kandidemiją. Išgijimo tikimybė yra mažesnė, jei infekcinę ligą sukėlė padermės, kurių flukonazolo MSK yra didesnė.

#### Atsparumo atsiradimo mechanizmas (-ai)

*Candida* rūšių atsparumas azolų grupės priešgrybeliniams preparatams gali atsirasti keliais mechanizmais. Grybelių padermėms, kuriose vienu ar keliais minėtais mechanizmais pasireiškia atsparumas, būdinga didelė minimali slopinamoji flukonazolo koncentracija (MSK), o tai neigiamai veikia veiksmingumą *in vivo* ir klinikinėmis sąlygomis.

Gauta pranešimų apie superinfekciją, kurią sukėlė kitokios nei *C. albicans* *Candida* rūšys, kurios dažnai būna natūraliai atsparios flukonazolo poveikiui (pvz., *Candida krusei*). Tokiais atvejais gali reikėti skirti alternatyvų gydymą nuo grybelių.

#### Jautrumo ribos (pagal EUCAST)

Remiantis farmakokinetinių/farmakodinaminių (FK/FD) duomenų analize, jautrumu *in vitro* ir klinicine EUCAST-AFST (Europos jautrumo antimikrobiniais vaistiniams preparatams tyrimų komiteto priešgrybelinio jautrumo grupės, *European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*) reakcija, buvo nustatytos *Candida* rūšių jautrumo flukonazolui ribos (EUCAST racionalaus flukonazolo vartojimo dokumentas (2007 m.), 2 versija). Jautrumo ribos buvo suskirstytos į su rūšimis nesusijusias jautrumo ribas, kurios buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo, bei į su dažniausiai žmonių infekcines ligas sukeliančiomis rūšimis susijusias jautrumo ribas. Šios jautrumo ribos pateikiamos žemiau esančioje lentelėje.

| Priešgrybelinis preparatas | Su rūšimis susijusios jautrumo ribos (S</R>) |                         |                       |                             |                           | Su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos <sup>A</sup> S</R> |
|----------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                            | <i>Candida albicans</i>                      | <i>Candida glabrata</i> | <i>Candida krusei</i> | <i>Candida parapsilosis</i> | <i>Candida tropicalis</i> |                                                           |
| Flukonazolas               | 2/4                                          | ND                      | --                    | 2/4                         | 2/4                       | 2/4                                                       |

J = jautrios, A = atsparios

A = su rūšimis nesusijusios jautrumo ribos buvo nustatytos daugiausia remiantis FK/FD duomenimis ir nepriklausė nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo. Šias jautrumo ribas galima naudoti tik mikroorganizmams, kurie neturi specifinių jautrumo ribų.

-- = jautrumo tyrimų atlikti nerekomenduojama, kadangi šių rūšių sukeltų infekcinių ligų gydymas šiuo vaistiniu preparatu yra mažai veiksmingas.

ND = nepakanka duomenų, ar šis vaistinis preparatas yra tinkamas pasirinkimas gydant šių rūšių sukeltas infekcines ligas.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Į veną vartojamo ar geriamojo flukonazolo farmakokinetinės savybės yra panašios.

### Absorbcija

Išgertas flukonazolas absorbuojamas gerai, koncentracija plazmoje (ir sisteminis biologinis prieinamumas) būna daugiau kaip 90% koncentracijos, atsirandančios po preparato suleidimo į veną. Kartu vartojamas maistas išgerto preparato absorbcijos neveikia. Vaistinio preparato išgėrus nevalgius, didžiausia koncentracija plazmoje atsiranda po 0,5-1,5 val. Koncentracija plazmoje būna proporcinga suvartotai dozei. Preparato vartojant kartotinai kartą per parą, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 4-5 dienas. Jei 1 dieną pavartojama dvigubai didesnė už įprastinę paros dozę įsotinamoji dozė, 90% pusiausvyrinės koncentracijos atsiranda per 2 dienas.

### Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris maždaug atitinka bendrąjį organizmo vandens tūrį. Prie plazmos baltymų jungiasi nedaug (11-12%) pavartotos dozės.

Flukonazolas gerai įsiskverbia į visus tirtus audinius. Flukonazolo koncentracija seilėse ir skrepliuose būna panaši į koncentraciją plazmoje. Pacientų, sergančių grybelių sukeltu meningitu, cerebrospinaliniame skystyje flukonazolo koncentracija būna maždaug 80% koncentracijos plazmoje.

Odoje flukonazolo koncentracija būna didelė: raginiame sluoksnyje, epidermyje, dermoje ir išskiriamame prakaitu koncentracija būna didesnė už koncentraciją serume. Flukonazolas kaupiasi raginiame sluoksnyje. Kartą per parą vartojant 50 mg dozę, flukonazolo koncentracija po 12 dienų buvo 73 µg/g, o po gydymo nutraukimo praėjus 7 dienoms ji buvo 5,8 µg/g. Kartą per savaitę vartojant 150 mg dozę, flukonazolo koncentracija raginiame sluoksnyje 7 dieną buvo 23,4 µg/g, o po antrosios dozės pavartojimo praėjus 7 dienoms ji buvo 7,1 µg/g.

Flukonazolo koncentracija naguose po 4 mėnesių gydymo kartą per parą vartojama 150 mg doze buvo 4,05 µg/g sveikuose ir 1,8 µg/g pažeistuose naguose, o po gydymo nutraukimo praėjus 6 mėnesiams, naguose flukonazolo vis dar buvo randama.

### Biotransformacija

Tik labai nedidelė flukonazolo dalis yra metabolizuojama. Tik 11% radioaktyvios dozės išsiskiria su šlapimu pakitusiu pavidalu. Flukonazolas yra selektyvaus poveikio izofermentų CYP2C9 ir CYP3A4 inhibitorius (žr. 4.5 skyrių). Be to, flukonazolas yra izofermento CYP2C19 inhibitorius.

### Ekskrecija

Flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra maždaug 30 valandų. Daugiausia preparato išskiriama per inkstus: maždaug 80% pavartotos dozės išskiriama su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Flukonazolo klirensas yra proporcingas kreatinino klirensui. Duomenų apie kraujyje esančius metabolitus nėra.

Ilgas pusinės eliminacijos iš plazmos laikas leidžia preparato vartoti kartą per parą gydant makšties kandidozę ir kartą per savaitę gydant kitas ligas.

#### Farmakokinetika, jei yra inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu yra sunkus inkstų nepakankamumas ( $GFR < 20$  ml/min.), pusinės eliminacijos laikas pailgėja nuo 30 val. iki 98 val. Dėl šios priežasties tokiems pacientams reikia mažinti dozę. Flukonazolas pašalinamas hemodializės ir kiek mažesniais kiekiais pilvaplovės dializės metu. Per trijų valandų hemodializę iš kraujo pašalinama maždaug 50% flukonazolo.

#### Farmakokinetika vaikų organizme

Farmakokinetiniai duomenys įvertinti apibendrinus 5 tyrimų, kuriuose dalyvavo 113 vaikų, rezultatus: 2 tyrimai buvo vienkartinės dozės, 2 – kartotinių dozių, viename dalyvavo neišnešioti naujagimiai. Vieno tyrimo duomenų vertinti nebuvo galima, nes jam įpusėjus buvo pakeista farmacinė preparato forma. Yra papildomų duomenų, gautų iš tyrimo, kai preparato vartota ne pagal indikaciją.

9 mėnesių – 15 metų vaikams pavartojus 2-8 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozę, 1 mg/kg kūno svorio dozei AUC buvo maždaug  $38 \mu\text{g} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ . Vartojant kartotines dozes, vidutinis flukonazolo pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 15-18 val., pasiskirstymo tūris – maždaug 880 ml/kg kūno svorio. Pavartojus vienkartinę dozę, pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo ilgesnis (maždaug 24 val.). Panašus pusinės flukonazolo eliminacijos iš plazmos laikas buvo 11 parų – 11 mėnesių kūdikiams į veną sušvirkštus vienkartinę 3 mg/kg kūno svorio dozę. Tokio amžiaus pacientų organizme pasiskirstymo tūris buvo maždaug 950 ml/kg kūno svorio.

Duomenų apie flukonazolo farmakokinetiką naujagimių organizme yra nedaug: farmakokinetiniai tyrimai atlikti tik su neišnešiotais naujagimiais. Vidutinis amžius, kai suleista pirmoji dozė, buvo 24 val. (9-36 val.), vidutinis kūno svoris gimus buvo 0,9 kg (0,75-1,10 kg). Tyrime dalyvavo 12 neišnešiotų naujagimių, gestacinio amžiaus vidurkis buvo maždaug 28 savaitės. Septyni pacientai baigė visą protokole numatytą tyrimą ir suvartojo ne daugiau kaip penkias 6 mg/kg kūno svorio dozes, kurios infuzuotos į veną kas 72 val. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas pirmąją parą buvo 74 (44-185) val., 7 parą jis sumažėjo ir buvo vidutiniškai 53 (30-131) val., 13 parą – 47 (27-68) val. Plotas po koncentracijos kreive 1 parą buvo 271 (173-385)  $\mu\text{g} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ , 7 parą padidėjo ir buvo vidutiniškai 490 (292-734)  $\mu\text{g} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ , 13 parą sumažėjo ir buvo vidutiniškai 360 (167-566)  $\mu\text{g} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ . Pasiskirstymo tūris 1 parą buvo 1183 (1070-1470) ml/kg kūno svorio, vėliau didėjo ir 7 parą buvo vidutiniškai 1184 (510-130) ml/kg kūno svorio, 13 parą – 1328 (1040-1680) ml/kg kūno svorio.

#### Farmakokinetika senyvų žmonių organizme

Farmakokinetikos tyrime dalyvavę 22 žmonės, kurių amžius buvo nuo 65 metų ar vyresni, vartojo vienkartinę 50 mg geriamojo flukonazolo dozę. Dešimt pacientų tuo pat metu vartojo ir diuretikų.  $C_{\max}$  buvo  $1,54 \mu\text{g}/\text{ml}$ , ji atsirado po dozės pavartojimo praėjus 1,3 val. Vidutinis AUC buvo  $76,4 \pm 20,3 \mu\text{g} \cdot \text{val.}/\text{ml}$ , vidutinis galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 46,2 val. Šie farmakokinetiniai parametrai buvo didesni nei atitinkami sveikų jaunų vyrų savanorių rodmenys. Kartu vartojami diuretikai AUC ar  $C_{\max}$  reikšmingai nekeitė. Be to, kreatinino klirensas ( $74 \text{ ml}/\text{min.}$ ), procentinė su šlapimu išsiskyrusi nepakitęs vaistinio preparato dalis (0-24 val., 22%) ir apskaičiuotas flukonazolo inkstų klirensas ( $0,124 \text{ ml}/\text{min.}/\text{kg}$  kūno svorio) senyvų žmonių organizme paprastai buvo mažesni nei atitinkami rodmenys jaunesnių savanorių organizme. Manoma, kad flukonazolo farmakokinetikos pokyčiai senyvų žmonių organizme yra susiję su pablogėjusia tokių ligonių inkstų funkcija.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža.

### Kancerogeninis poveikis

Pelėms bei žiurkėms, kurioms 24 mėnesius girdytos 2,5 mg/kg kūno svorio, 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio flukonazolo paros dozės (maždaug 2-7 kartus viršijančios žmonėms rekomenduojamą dozę), kancerogeninio poveikio neatsirado. Žiurkių patinams, vartojusiems 5 mg/kg kūno svorio ir 10 mg/kg kūno svorio paros dozes, dažniau atsirado kepenų ląstelių adenoma.

### Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkių patinams ir patelėms girdytos 5 mg/kg kūno svorio, 10 mg/kg kūno svorio ar 20 mg/kg kūno svorio bei parenteriniu būdu vartotos 5 mg/kg kūno svorio, 25 mg/kg kūno svorio, 75 mg/kg kūno svorio flukonazolo dozės poveikio vislumui nedarė.

5 mg/kg kūno svorio ar 10 mg/kg kūno svorio dozės poveikio vaisiui nesukėlė. 25 mg/kg kūno svorio, 50 mg/kg kūno svorio ir didesnės dozės sukėlė anatominių sklaidos defektų (papildomų šonkaulių, inkstų geldelių išsiplėtimo) atsiradimo padąžėjimą bei pailgino kaulėjimą. 80-320 mg/kg kūno svorio dozės dažnino žiurkių embriono ir vaisiaus žuvimą bei sukėlė vaisiaus sklaidos defektų (banguotų šonkaulių, nesuaugusio gomurio ir nenormalaus kaukolės ir snukio kaulėjimo atsiradimą).

Girdoma 20 mg/kg kūno svorio dozė šiek tiek pailgino laikotarpį iki vaikavimosi, o 20 mg/kg kūno svorio ir 40 mg/kg kūno svorio į veną sušvirkšta dozė kelioms patelėms sukėlė distociją ir pailgino vaikavimąsi. Tokių dozių sukeltas vaikavimosi sutrikimas pasireiškė nedideliu negyvų jauniklių atsivedimo padąžėjimu ir išgyvenusių jauniklių skaičiaus sumažėjimu. Poveikis žiurkių vaikavimuisi yra susijęs su rūšiai specifiniu estrogenų sintezę slopinančiu didelių flukonazolo dozių poveikiu. Flukonazolu gydomoms moterims tokių hormoninių pokyčių nepasireiškė (žr. 5.1 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

Stiklo buteliukai. 5 metai.

Plastikuoti PVC maišeliai. 18 mėnesių.

Vaistinis preparatas vartojamas tik vieną kartą. Atidarius pakuotę, nesuvartotą tirpalo likutį būtina sunaikinti.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Stiklo buteliukai. Negalima užšaldyti.

Plastikuoti PVC maišeliai. Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei paruoštas tirpalas nesuvartojamas iš karto, už preparato laikymo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas, tačiau paprastai paruoštas tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val. 2–8 °C temperatūroje, nebent skiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

## 6.5 Pakuotė ir jos turinys

Skaidraus I tipo stiklo plombuotas buteliukas su guminiu kamščiu ir aliumininiu dangteliu.  
Plastikuotas PVC maišelis.

### Pakuotės dydžiai

30 ml, 50 ml, 100 ml ar 250 ml stiklo buteliukai.  
1, 5, 10 ar 20 plastikuotų PVC maišelių (100 ml ar 200 ml).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Į veną infuzuojamas flukonazolo tirpalas suderinamas su toliau išvardytais tirpalais.

- a) 5% ir 20% gliukozės tirpalu
- b) Ringer'io tirpalu
- c) Hartman'o tirpalu
- d) Kalio chlorido tirpalu gliukozės tirpale
- e) 4,2% ir 5% natrio-vandenilio karbonato tirpalu
- f) 3,5% *Aminosyn* tirpalu
- g) 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu
- h) Dialaflex (intraperitoninės dializės Soln 6,36% tirpalu)

Flukonazolą galima infuzuoti kartu su vienu iš aukščiau nurodytų skysčių jau funkcionuojančia infuzine sistema. Nors specifinio nesuderinamumo atvejų nenustatyta, flukonazolo prieš infuziją nerekomenduojama maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Infuzinį tirpalą galima vartoti tik vieną kartą.

Skiedimas turi būti atliekamas aseptinėmis sąlygomis. Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nesimato dalelių ir ar nepakito spalva. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra dalelių.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

## 8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Naujausia vaistinio preparato charakteristikų santraukos redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ (kapsulės)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kietosios kapsulės  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg flukonazolo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 kietoji kapsulė.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|------------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serija

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg  
[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (kapsulės)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kietosios kapsulės  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ (kapsulės)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 200 mg kietosios kapsulės

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg flukonazolo.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg flukonazolo.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg flukonazolo.  
Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 200 mg flukonazolo

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Kietoji kapsulė.  
1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 arba 500 kietųjų kapsulių.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 200 mg  
[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (kapsulės)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kietosios kapsulės  
Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 200 mg kietosios kapsulės

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]  
Flukonazolas

**2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ (5 mg/ml geriamasis tirpalas)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml geriamasis tirpalas  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml geriamojo tirpalo yra 5 mg flukonazolo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės ir glicerolio.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Geriamasis tirpalas.  
1 buteliukas 150 ml.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Atidarius buteliuką, Diflucan reikia suvartoti per 30 dienų.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|------------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serija

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Diffucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

### **BUTELIUKO ETIKETĖ (5 mg/ml geriamasis tirpalas)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml geriamasis tirpalas  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml geriamojo tirpalo yra 5 mg flukonazolo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės ir glicerolio.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Geriamasis tirpalas.  
1 buteliukas 150 ml.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Atidarius buteliuką, Diflucan reikia suvartoti per 30 dienų.

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ (10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai 60 ml ir 175 ml buteliukas)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml paruoštos suspensijos yra 10 mg flukonazolo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajai suspensijai

1 buteliukas – 35 ml paruoštos suspensijos

1 buteliukas – 100 ml paruoštos suspensijos

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praėjus 28 paroms po suspensijos paruošimo, suspensijos likučiai turi būti sunaikinti.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Milteliai geriamajai suspensijai (60 ml buteliukas): Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Milteliai geriamajai suspensijai (175 ml buteliukas): Laikyti žemesnėje kaip 25 °C

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

Paruošta suspensija: Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje, negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg/ml

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO ETIKETĖ (10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai - 60 ml ir 175 ml buteliukai**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml paruoštos suspensijos yra 10 mg flukonazolo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajai suspensijai

1 buteliukas – 35 ml paruoštos suspensijos

1 buteliukas – 100 ml paruoštos suspensijos

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Praėjus 28 paroms po suspensijos paruošimo, suspensijos likučiai turi būti sunaikinti.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS</b> |
|--------------------------------------|

Milteliai geriamajai suspensijai (60 ml buteliukas): Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.  
Milteliai geriamajai suspensijai (175 ml buteliukas): Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.  
Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

Paruošta suspensija: Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje, negalima užšaldyti.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|------------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serija

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ (40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai - 60 ml buteliukas)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml paruoštos suspensijos yra 40 mg flukonazolo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajai suspensijai

1 buteliukas – 35 ml paruoštos suspensijos

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praėjus 28 paroms po suspensijos paruošimo, suspensijos likučiai turi būti sunaikinti.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS</b> |
|--------------------------------------|

Milteliai geriamajai suspensijai: Laikyti žemesnėje kaip 25°C temperatūroje.  
Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

Paruošta suspensija: Laikyti žemesnėje kaip 30°C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|------------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serijs

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

[rašyti nacionalinius duomenis]

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg/ml  
[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO ETIKETĖ (40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai - 60 ml buteliukas)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

1 ml paruoštos suspensijos yra 40 mg flukonazolo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra sacharozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai geriamajai suspensijai

1 buteliukas – 35 ml paruoštos suspensijos

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Praėjus 28 paroms po suspensijos paruošimo, suspensijos likučiai turi būti sunaikinti.

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS</b> |
|--------------------------------------|

Milteliai geriamajai suspensijai: Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.  
Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

Paruošta suspensija: Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, negalima užšaldyti.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|------------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serija

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (i.v. 30 ml, 50 ml, 100 ml ar 250 ml stiklo buteliukai ar 100 ml ir 200 ml PVC maišeliai)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml infuzinis tirpalas  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename mililitre yra 2 mg flukonazolo.

25 ml infuzinio tirpalo yra 50 mg flukonazolo.  
50 ml infuzinio tirpalo yra 100 mg flukonazolo.  
100 ml infuzinio tirpalo yra 200 mg flukonazolo.  
200 ml infuzinio tirpalo yra 400 mg flukonazolo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, injekcinis vanduo ir natrio hidroksidas.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 buteliukas – 25 ml tirpalo  
1 buteliukas – 50 ml tirpalo  
1 buteliukas – 100 ml tirpalo  
1 buteliukas – 200 ml tirpalo  
5, 10, 20 PVC maišelių – 100 ml tirpalo  
5, 10, 20 PVC maišelių – 200 ml tirpalo

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

|                            |
|----------------------------|
| <b>8. TINKAMUMO LAIKAS</b> |
|----------------------------|

Tinka iki

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS</b> |
|--------------------------------------|

Stiklo buteliukai. Negalima užšaldyti.

PVC maišeliai. Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

|                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS</b> |
|--------------------------------------------------------------|

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS</b> |
|------------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. SERIJOS NUMERIS</b> |
|----------------------------|

Serijs

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA</b> |
|----------------------------------------|

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA</b> |
|----------------------------------|

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU</b> |
|--------------------------------------|

## **INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**ETIKETĖ (i.v. 50 ml, 100 ml ar 250 ml stiklo buteliukai ar 100 ml ir 200 ml PVC maišeliai)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml infuzinis tirpalas  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename mililitre yra 2 mg flukonazolo.

50 ml infuzinio tirpalo yra 100 mg flukonazolo.  
100 ml infuzinio tirpalo yra 200 mg flukonazolo.  
200 ml infuzinio tirpalo yra 400 mg flukonazolo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas, injekcinis vanduo ir natrio hidroksidas.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 buteliukas – 50 ml tirpalo  
1 buteliukas – 100 ml tirpalo  
1 buteliukas – 200 ml tirpalo  
1 PVC maišelis – 100 ml tirpalo  
1 PVC maišelis – 200 ml tirpalo

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti vieną kartą.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Leisti į veną.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Stiklo buteliukai. Negalima užšaldyti.

PVC maišeliai. Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ****ETIKETĖ (i.v. 30 ml stiklo buteliukai)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml infuzinis tirpalas  
[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

Leisti į veną.

**2. VARTOJIMO METODAS****3. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

25 ml tirpalo

**6. KITA**

## **PAKUOTĖS LAPELIS**

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

### **Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kapsulė**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Lapelio turinys**

1. Kas yra Diflucan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Diflucan
3. Kaip vartoti Diflucan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Diflucan
6. Kita informacija

### **1. KAS YRA DIFLUCAN IR KAM JIS VARTOJAMAS**

Diflucan yra vienas iš priešgrybelinių vaistų grupės vaistų. Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.

Diflucan vartojamas grybelių sukeltai infekcinei ligai gydyti. Grybelinę infekciją dažniausiai sukelia mieliagrybis, vadinamas Candida (balkšvagrybiu).

Gydytojas Jums gali skirti šio vaistinio preparato lyties organų pienligės, makšties ar varpos infekcijai gydyti.

### **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT DIFLUCAN**

#### **Diflucan vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) flukonazolui, kitiems vaistams nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų arba bet kuriai pagalbinei Diflucan medžiagai. Galimi simptomai yra niežulys, odos paraudimas ir kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos);
- jeigu vartojate cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- jeigu vartojate pimozido (juo gydomi psichikos sutrikimai);
- jeigu vartojate kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai);
- jeigu vartojate eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos).

#### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

#### **Pasakykite gydytojui, jeigu:**

- yra kepenų ar inkstų sutrikimų;
- sergate širdies liga, įskaitant širdies ritimo sutrikimą;
- kalio, kalcio ar magnio kiekis kraujyje nėra normalus;
- atsirado sunkių odos reakcijų (niežulys, odos paraudimas ar kvėpavimo pasunkėjimas).

## **Vaikams**

Nors šis vaistas skirtas suaugusiems, jei gydymas yra būtinas ir nėra tinkamų alternatyvų jis gali būti skiriamas ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų) ir turėtų būti vartojamas taip pat kaip ir suaugusiems.

## **Kitų vaistų vartojimas**

**Nedelsdamas** pasakykite gydytojui, jei vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos), cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai), pimoizido (juo gydomi psichikos sutrikimai), kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai) ar eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos), kadangi šių vaistų kartu su Diflucan vartoti negalima (žr. poskyrį „Diflucan vartoti negalima“).

Galima Diflucan ir kai kurių vaistų sąveika. Jei vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų, privalote apie tai pasakyti gydytojui.

Įsitikinkite, kad jūsų gydytojas žino, apie vartojamą bet kurio iš šių vaistų:

- Rifampicino ar rifabutino (antibiotikų, kuriais gydomos infekcinės ligos).
- Alfentanilio, fentanilio (anestetikų).
- Amitriptilino, nortriptilino (antidepresantų).
- Amfotericino B, vorikonazolo (priešgrybelinių vaistų).
- Kraują skystinančių ir kraujo krešuliams atsirasti neleidžiančių vaistų (varfarino ar panašių preparatų).
- Benzodiazepinų (midazolamo, triazolamo ar panašių vaistų), kurių vartojama miegui pagerinti ar nerimui sumažinti.
- Karbamazepino, fenitoino (jų vartojama nuo traukulių).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino ir losartano (jų vartojama nuo hipertenzijos, t. y. didelio kraujospūdžio ligos).
- Ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo ar takrolimuzo (jų vartojama persodinto organo atmetimo profilaktikai).
- Ciklofosfamido, žiemės alkaloidų (vinkristino, vinblastino ar panašių vaistų), kuriais gydomas vėžys.
- Halofantrino (juo gydoma maliarija).
- Statinų (atorvastatino, simvastatino ir fluvastatino ar panašių vaistų), kuriais mažinamas per didelis cholesterolio kiekis.
- Metadono (juo malšinamas skausmas).
- Celekoksibo, flurbiprofeno, naprokseno, ibuprofeno, lornoksikamo, meloksikamo, diklofenako (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, NVNU).
- Geriamųjų kontraceptikų.
- Prednizono (steroido).
- Zidovudino (dar vadinamo AZT), sakvinaviro (jo vartoja ŽIV infekuoti ligoniai).
- Vaistų nuo diabeto, tokių kaip chlorpropamidas, glibenklamidas, glipizidas ar tolbutamidas.
- Teofilino (jo vartojama astmai kontroliuoti).
- Vitamino A (maisto papildas).

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **Diflucan vartojimas su maistu ir gėrimais**

Kapsulę reikia nuryti sveiką, užgeriant stikline vandens. Vaistą galima vartoti valgant arba nevalgant.

## **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar maitinate krūtimi, pasakykite gydytojui. Nėštumo ir žindymo laikotarpiu Diflucan galima vartoti tik gydytojo leidimu.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuojant ar valdant mechanizmus būtina turėti omenyje, kad Diflucan kartais gali sukelti galvos svaigimą ar traukulius.

## **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Diflucan medžiagas**

Šiame vaiste yra šiek tiek laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. KAIP VARTOTI DIFLUCAN**

Savo vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kapsulę reikia nuryti sveiką, užgeriant stikline vandens.

### **Suaugę žmonės**

Įprasta dozė yra 150 mg vieną kartą per parą.

Kartais gydytojas gali skirti kitokią nei čia nurodyta dozę. Vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Senyvi žmonės**

Įprastinė suaugusiems žmonėms skiriama dozė.

### **Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi**

Įprastinė suaugusiems žmonėms skiriama dozė.

### **Kada pasireikš gydymasis poveikis?**

#### **Makšties pienligė**

Būklė turi pradėti lengvėti per keletą dienų. Kai kurių moterų būklė palengvėja per vieną parą. Jeigu būklė per keletą dienų nepalengvėja, turėtumėte dar kartą kreiptis į gydytoją.

#### **Vyro varpos pienligė**

Būklė turi pradėti lengvėti per keletą dienų, bet tai gali užtrukti iki savaitės. Jeigu būklė per savaitę nepalengvėja, turėtumėte dar kartą kreiptis į gydytoją.

### **Pavartojus per didelę Diflucan dozę**

Jeigu iš karto išgersite per daug kapsulių, galite pasijusti blogai. Nedelsdamas kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Galimi perdozavimo simptomai yra nesamų daiktų girdėjimas, matymas, jutimas ar galvojimas apie juos (haliucinacijos ir paranoidinis elgesys). Gali reikėti pradėti simptominių gydymą (imtis palaikomųjų priemonių ir, jei reikia, plauti skrandį).

### **Pamiršus pavartoti Diflucan**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote išgerti dozę, ją suvartokite kiek įmanoma greičiau. Jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, pamirštą dozę praleiskite.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Diflucan, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedaugeliui žmonių atsiranda **alerginių reakcijų**, tačiau sunki alerginė reakcija pasireiškia retai. Jei Jums atsiras bet kuris iš išvardytų simptomų, **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

- Staiga atsiradęs švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar krūtinės spaudimas.
- Akių vokų, veido ar lūpų patinimas.
- Viso kūno niežulys, odos paraudimas ar niežtinčių raudonų dėmių atsiradimas.
- Odos išbėrimas.
- Sunki odos reakcija, pvz., pūslių atsiradimą sukeliantis išbėrimas (toks poveikis galimas burnoje ir liežuvyje).

Diflucan gali sutrikdyti kepenų veiklą. Galimi kepenų sutrikimo požymiai yra:

- nuovargis;
- apetito netekimas;
- vėmimas;
- odos ar akių baltymų pageltimas (gelta).

Jeigu atsiranda bet kuris paminėtas poveikis, nutraukite Diflucan vartojimą ir **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

##### **Kitoks šalutinis poveikis**

Be to, jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardytas dažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 100 vaisto vartojančių žmonių).

- Galvos skausmas.
- Nemalonus pojūtis skrandyje, viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
- Kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Išbėrimas.

Toliau išvardytas nedažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 1 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (oda gali tapti blyški, gali atsirasti silpnumas ar dusulys).
- Apetito sumažėjimas.
- Negalėjimas miegoti, svaigulio pojūtis.
- Traukuliai, galvos svaigimas, sukimosi pojūtis, dilgčiojimas ar tirpimas, skonio pojūčio pokytis.
- Vidurių užkietėjimas, virškinimo pasunkėjimas, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas.
- Raumenų skausmas.
- Kepenų pažeidimas ir odos bei akių pageltimas (gelta).
- Randų ir pūslių atsiradimas (dilgėlinė), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas.
- Nuovargis, bendrasis negalavimas, karščiavimas.

Toliau išvardytas retas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 10 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Mažesnis nei normalus baltųjų kraujo ląstelių (šios ląstelės padeda kovoti su infekcija) ir kraujavimą stabdyti padedančių kraujo ląstelių kiekis.
- Odos nusidažymas raudona ar violetine spalva (tokį poveikį gali sukelti mažas trombocitų kiekis kraujyje), kitų kraujo ląstelių pokytis.
- Kraujo cheminių medžiagų pokytis (didelis cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje).
- Maža kalio koncentracija kraujyje.
- Drebulys.
- Nenormali elektrokardiograma (EKG), širdies plakimo dažnio ar ritmo pokytis.

- Kepenų nepakankamumas.
- Alerginės reakcijos (kartais sunkios), įskaitant išplitusį išbėrimą pūslelėmis ir odos lupimąsi, sunkias odos reakcijas ir lūpų ar veido patinimą.
- Plaukų slinkimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI DIFLUCAN

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Diflucan vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

### Diflucan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.
- Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 150 mg flukonazolo.
- Pagalbinės medžiagos:

**Kapsulės turinys:** laktozė monohidratas, kukurūzų krakmolos, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, natrio laurilsulfatas.

**Kapsulės korpusas :** želatina, titano dioksidas (E171) ir Patent mėlynasis V (E131).

**Spausdinimo rašalas:** šelakas (glazūra), juodasis geležies oksidas, N-butilo alkoholis, dehidratuotas alkoholis, išgrynintas vanduo, propilenglikolis, pramoninis metilintas spiritas, izopropilo alkoholis, stiprus amoniako tirpalas, kalio hidroksidas.

### Diflucan išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Diflucan 150 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas ir dangtelis yra žalsvai melšvas, ant kapsulės juodu rašalu išspausdinta „FLU-150“ ir „Pfizer“.
- Kiekvienoje Diflucan 150 mg pakuotėje yra 1 kietoji kapsulė lizdinėje plokštelėje.

### Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.**

Naujausia pakuotės lapelio redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

**Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg kapsulės**

**Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg kapsulės**

**Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 150 mg kapsulės**

**Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 200 mg kapsulės**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### Lapelio turinys

1. Kas yra Diflucan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Diflucan
3. Kaip vartoti Diflucan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Diflucan
6. Kita informacija

## 1. KAS YRA DIFLUCAN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Diflucan yra vienas iš priešgrybelinių vaistų grupės vaistų. Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.

Diflucan vartojama grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti bei baltšvagrybių infekcijos profilaktikai. Dažniausia grybelių infekcijos priežastis yra mieliagrybiai, vadinami baltšvagrybiais.

### Suaugę žmonės

Gydytojas šio vaisto Jums gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Kriptokokinis meningitas- grybelinė smegenų infekcija.
- Kokcidioidomikozė- plaučių bronchų sistemos liga.
- Baltšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).
- Lyties organų pienligė (makšties ar varpos infekcinė liga).
- Odos infekcinė liga, pvz., grybelių sukelta pėdų, kūno ar blauzdų liga, nagų infekcinė liga.

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui
- Siekdamas neleisti pasikartoti gleivinės pienligei
- Siekdamas neleisti pasikartoti makšties pienligei
- Siekdamas neleisti atsirasti baltšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).

### Vaikai ir paaugliai (0 – 17 metų)

Gydytojas šio vaisto gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).
- Baltšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Kriptokokinis meningitas- grybelinė smegenų infekcija.

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti atsirasti balkšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).
- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui.

## **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT DIFLUCAN**

### **DIFLUCAN vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) flukonazolui, kitiems vaistams nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų arba bet kuriai pagalbinei Diflucan medžiagai. Galimi simptomai yra niežulys, odos paraudimas ir kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos);
- jeigu vartojate cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- jeigu vartojate pimozido (juo gydomi psichikos sutrikimai);
- jeigu vartojate kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai);
- jeigu vartojate eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos).

### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

#### **Pasakykite gydytojui, jeigu:**

- yra kepenų ar inkstų sutrikimų;
- sergate širdies liga, įskaitant širdies ritimo sutrikimą;
- kalio, kalcio ar magnio kiekis kraujyje nėra normalus;
- atsirado sunkių odos reakcijų (niežulys, odos paraudimas ar kvėpavimo pasunkėjimas).

### **Kitų vaistų vartojimas**

**Nedelsdamas** pasakykite gydytojui, jei vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos), cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai), pimozido (juo gydomi psichikos sutrikimai), kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai) ar eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos), kadangi šių vaistų kartu su Diflucan vartoti negalima (žr. poskyrį „Diflucan vartoti negalima“).

Galima Diflucan ir kai kurių vaistų sąveika. Jei vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų, privalote apie tai pasakyti gydytojui.

- Rifampicino ar rifabutino (antibiotikų, kuriais gydomos infekcinės ligos).
- Alfentanilio, fentanilio (anestetikų).
- Amitriptilino, nortriptilino (antidepresantų).
- Amfotericino B, vorikonazolo (priešgrybelinių vaistų).
- Kraują skystinančių ir kraujo krešuliams atsirasti neleidžiančių vaistų (varfarino ar panašių preparatų).
- Benzodiazepinų (midazolamo, triazolamo ar panašių vaistų), kurių vartojama miegui pagerinti ar nerimui sumažinti.
- Karbamazepino, fenitoino (jų vartojama nuo traukulių).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino ir losartano (jų vartojama nuo hipertenzijos, t. y. didelio kraujospūdžio ligos).
- Ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo ar takrolimuzo (jų vartojama persodinto organo atmetimo profilaktikai).
- Ciklofosfamido, žiemes alkaloidų (vinkristino, vinblastino ar panašių vaistų), kuriais gydomas vėžys.
- Halofantrino (juo gydoma maliarija).
- Statinų (atorvastatino, simvastatino ir fluvastatino ar panašių vaistų), kuriais mažinamas per didelis cholesterolio kiekis.
- Metadono (juo malšinamas skausmas).

- Celekoksibo, flurbiprofeno, naprokseno, ibuprofeno, lornoksikamo, meloksikamo, diklofenako (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, NVNU).
- Geriamųjų kontraceptikų.
- Prednizono (steroido).
- Zidovudino (dar vadinamo AZT), sakvinaviro (jo vartoja ŽIV infekuoti ligoniai).
- Vaistų nuo diabeto, tokių kaip chlorpropamidas, glibenklamidas, glipizidas ar tolbutamidas.
- Teofilino (jo vartojama astmai kontroliuoti).
- Vitamino A (maisto papildas).

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Diflucan vartojimas su maistu ir gėrimais**

Kapsulę reikia nuryti sveiką, užgeriant stikline vandens. Geriausia kapsulę kasdien gerti tuo pačiu metu. Vaistą galima vartoti valgant arba nevalgant.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar maitinate krūtimi, pasakykite gydytojui. Nėštumo ir žindymo laikotarpiu Diflucan galima vartoti tik gydytojo leidimu.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuojant ar valdant mechanizmus būtina turėti omenyje, kad Diflucan kartais gali sukelti galvos svaigimą ar traukulius.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Diflucan medžiagas**

Šiame vaiste yra šiek tiek laktozės (pieno cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **3. KAIP VARTOTI DIFLUCAN**

**Savo vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kapsulę reikia nuryti sveiką, užgeriant stikline vandens. Geriausia kapsules vartoti tuo pačiu dienos metu.

Toliau pateikiamas įprastinis dozavimas gydant įvairias infekcines ligas.

### **Suaugę žmonės**

| <b>Sutrikimas</b>                                  | <b>Dozė</b>                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kriptokokinio meningito gydymas                    | Pirmąją parą vartojama 400 mg dozė, po to 6-8 savaites ar ilgiau (jei reikia) vieną kartą per parą vartojama 200-400 mg dozė. Kartais dozė didinama iki 800 mg. |
| Kriptokokinio meningito pasikartojimo profilaktika | 200 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol gydymą nurodoma nutraukti.                                                                                            |
| Kokcididomikozės gydymas                           | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą 11-24 mėnesius arba ilgiau, jeigu reikia. Kartais dozė didinama iki 800 mg.                                                |

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga                                                                 | Pirmąją parą vartojama 800 mg dozė, po to vieną kartą per parą vartojama 400 mg dozė tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                                                                                                                                                                               |
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos gydymas                                                               | 200-400 mg dozė pirmąją parą, po to 100-200 mg tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Gleivinės pienligė (dozė priklauso nuo infekcijos vietos)                                                          | 50-400 mg dozė vieną kartą per parą 7-30 dienų tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos pasikartojimo profilaktika                                            | 100-200 mg dozė vieną kartą per parą arba 200 mg dozė 3 kartus per savaitę tol, kol išlieka infekcinės ligos pasikartojimo rizika.                                                                                                                                                                                                                             |
| Lyties organų pienligė                                                                                             | Vartojama vienkartinė 150 mg dozė.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Makšties infekcinės ligos profilaktika                                                                             | 150 mg dozė kas trečią parą, iš viso suvartojamos 3 dozės (1, 4 ir 7 dieną), po to vaisto vartojama vieną kartą per savaitę tol, kol išlieka infekcinės ligos atsiradimo rizika.                                                                                                                                                                               |
| Grybelių sukelta infekcinė odos ir nagų liga                                                                       | Atsižvelgiant į infekcinės ligos vietą, 50 mg dozė vieną kartą per parą, 150 mg dozė vieną kartą per savaitę, 300-400 mg dozė vieną kartą per savaitę 1-4 savaites (dozavimas priklauso nuo infekcijos vietos). Grybelių sukelta pėdų infekcinė liga gali būti gydoma iki 6 savaičių, nagų infekcinė liga gydoma tol, kol vietoj infekuoto nago užauga naujas. |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai) | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol išlieka infekcinės ligos atsiradimo rizika.                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 12-17 metų paaugliai

Vartokite gydytojo nurodytą dozę (jis gali skirti arba suaugusiems žmonėms, arba vaikams rekomenduojamas dozes).

## Ne vyresni kaip 11 metų vaikai

Didžiausia paros dozė vaikams yra 400 mg.

Dozė apskaičiuojama remiantis vaiko kūno svoriu kilogramais.

| Sutrikimas                                                                                                                            | Paros dozė                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gleivinės pienligė ir balkšvagrybių sukelta gerklės infekcinė liga (dozė ir gydymo trukmė priklauso nuo infekcijos sunkumo ir vietos) | Vartojama 3 mg/kg kūno svorio dozė (pirmąją dieną gali reikėti vartoti 6 mg/kg kūno svorio dozę) |
| Kriptokokinis meningitas ar balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga                                                        | Vartojama 6-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai)                         | Vartojama 3-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |

## 0-4 savaičių vaikų gydymas

### 3-4 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 2 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 48 valandas.

### Jaunesnių kaip 2 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 3 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 72 valandas.

Kartais gydytojas gali skirti kitokią nei čia nurodyta dozę. Vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### **Senyvi žmonės**

Jeigu inkstų veikla nesutrikusi, vartojama įprastinė suaugusiems žmonėms skiriama dozė.

#### **Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi**

Gydytojas, atsižvelgdamas į inkstų funkciją, dozę gali keisti.

#### **Pavartojus per didelę Diflucan dozę**

Jeigu iš karto išgersite per daug kapsulių, galite pasijusti blogai. Nedelsdamas kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Galimi perdozavimo simptomai yra nesamų daiktų girdėjimas, matymas, jutimas ar galvojimas apie juos (haliucinacijos ir paranojinis elgesys). Gali reikėti pradėti simptominių gydymą (imtis palaikomųjų priemonių ir, jei reikia, plauti skrandį).

#### **Pamiršus pavartoti Diflucan**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote išgerti dozę, ją suvartokite kiek įmanoma greičiau. Jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, pamirštą dozę praleiskite.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Diflucan, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedaugeliui žmonių atsiranda **alerginių reakcijų**, tačiau sunki alerginė reakcija pasireiškia retai. Jei Jums atsiras bet kuris iš išvardytų simptomų, **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

- Staiga atsiradęs švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar krūtinės spaudimas.
- Akių vokų, veido ar lūpų patinimas.
- Viso kūno niežulys, odos paraudimas ar niežtinčių raudonų dėmių atsiradimas.
- Odos išbėrimas.
- Sunki odos reakcija, pvz., pūslių atsiradimą sukeliantis išbėrimas (toks poveikis galimas burnoje ir liežuvyje).

Diflucan gali sutrikdyti kepenų veiklą. Galimi kepenų sutrikimo požymiai yra:

- nuovargis;
- apetito netekimas;
- vėmimas;
- odos ar akių baltymų pageltimas (gelta).

Jeigu atsiranda bet kuris paminėtas poveikis, nutraukite Diflucan vartojimą ir **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

#### **Kitoks šalutinis poveikis**

Be to, jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardytas dažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 100 vaisto vartojančių žmonių).

- Galvos skausmas.
- Nemalonus pojūtis skrandyje, viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
- Kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Išbėrimas.

Toliau išvardytas nedažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 1 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (oda gali tapti blyški, gali atsirasti silpnumas ar dusulys).

- Apetito sumažėjimas.
- Negalėjimas miegoti, svaigulio pojūtis.
- Traukuliai, galvos svaigimas, sukimosi pojūtis, dilgčiojimas ar tirpimas, skonio pojūčio pokytis.
- Vidurių užkietėjimas, virškinimo pasunkėjimas, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas.
- Raumenų skausmas.
- Kepenų pažeidimas ir odos bei akių pageltimas (gelta).
- Randų ir pūslių atsiradimas (dilgėlinė), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas.
- Nuovargis, bendrasis negalavimas, karščiavimas.

Toliau išvardytas retas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 10 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Mažesnis nei normalus baltųjų kraujo ląstelių (šios ląstelės padeda kovoti su infekcija) ir kraujavimą stabdyti padedančių kraujo ląstelių kiekis.
- Odos nusidažymas raudona ar violetine spalva (tokį poveikį gali sukelti mažas trombocitų kiekis kraujyje), kitų kraujo ląstelių pokytis.
- Kraujo cheminių medžiagų pokytis (didelis cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje).
- Maža kalio koncentracija kraujyje.
- Drebulys.
- Nenormali elektrokardiograma (EKG), širdies plakimo dažnio ar ritmo pokytis.
- Kepenų nepakankamumas.
- Alerginės reakcijos (kartais sunkios), įskaitant išplitusį išbėrimą pūslėmis ir odos lupimąsi, sunkias odos reakcijas ir lūpų ar veido patinimą.
- Plaukų slinkimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI DIFLUCAN

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Diflucan vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

### Diflucan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra flukonazolas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg, 100 mg 150 mg arba 200 mg flukonazolo.
- Pagalbinės medžiagos:
- **Kapsulės turinys:** laktozė monohidratas, kukurūzų krakmolos, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas, natrio laurilsulfatas.
- **Kapsulės korpusas:**
- **50 mg kietosios kapsulės:** želatina, titano dioksidas (E171) ir Patent mėlynasis V (E131).
- **100 mg kietosios kapsulės:** želatina, titano dioksidas (E171), eritrozinas (E127) ir Patent mėlynasis V (E131).
- **150 mg kietosios kapsulės:** želatina, titano dioksidas (E171) ir Patent mėlynasis V (E131).
- **200 mg kietosios kapsulės:** želatina, titano dioksidas (E171), eritrozinas (E127) ir indigo karminas (E132)

**Spausdinimo rašalas:** šelakas (glazūra), juodasis geležies oksidas, N-butilo alkoholis, dehidratuotas alkoholis, išgrynintas vanduo, propilenglikolis, pramoninis metilintas spiritas, izopropilo alkoholis, stiprus amoniako tirpalas, kalio hidroksidas.

**Diflucan 50 mg kietųjų kapsulių, 100 mg kietųjų kapsulių, 150 mg kietųjų kapsulių ir 200 mg kietųjų kapsulių išvaizda ir kiekis pakuotėje**

- Diflucan 50 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas yra baltas, dangtelis – žalsvai melšvas, ant kapsulės juodu rašalu išspausdinta „FLU-50“ ir „Pfizer“.
- Diflucan 100 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas yra baltas, dangtelis – mėlynas, ant kapsulės juodu rašalu išspausdinta „FLU-100“ ir „Pfizer“.
- Diflucan 150 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas ir dangtelis yra žalsvai melšvas, ant kapsulės juodu rašalu išspausdinta „FLU-150“ ir „Pfizer“.
- Diflucan 200 mg kietosios želatininės kapsulės korpusas yra baltas ir dangtelis yra violetinis, ant kapsulės juodu rašalu išspausdinta „FLU-200“ ir „Pfizer“.

Kiekvienoje Diflucan 50 mg, 100 mg, 150 mg ir 200 mg pakuotėje yra 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 60, 100 arba 500 kietųjų kapsulių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

**Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Naujausia pakuotės lapelio redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

### **Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 5 mg/ml geriamasis tirpalas**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Lapelio turinys**

1. Kas yra Diflucan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Diflucan
3. Kaip vartoti Diflucan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Diflucan
6. Kita informacija

### **1. KAS YRA DIFLUCAN IR KAM JIS VARTOJAMAS**

Diflucan yra vienas iš priešgrybelinių vaistų grupės vaistų. Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.

Diflucan vartojama grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti bei balkšvagrybių infekcijos profilaktikai. Dažniausia grybelių infekcijos priežastis yra mieliagrybiai, vadinami balkšvagrybiais.

#### **Suaugę žmonės**

Gydytojas šio vaisto Jums gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Kriptokokinis meningitas - grybelinė smegenų infekcija.
- Kokcidioidomikozė - plaučių bronchų sistemos liga.
- Balkšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).
- Lyties organų pienligė (makšties ar varpos infekcinė liga).
- Odos infekcinė liga, pvz., grybelių sukelta pėdų, kūno ar blauzdų liga, nagų infekcinė liga.

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui
- Siekdamas neleisti pasikartoti gleivinės pienligei
- Siekdamas neleisti pasikartoti makšties pienligei
- Siekdamas neleisti atsirasti balkšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).

#### **Vaikai ir paaugliai (0 – 17 metų)**

Gydytojas šio vaisto gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).
- Balkšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Kriptokokinis meningitas- grybelinė smegenų infekcija.

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti atsirasti balkšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).

- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui.

## 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT DIFLUCAN

### **Diflucan vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) flukonazolui, kitiems vaistams nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų arba bet kuriai pagalbinei Diflucan medžiagai. Galimi simptomai yra niežulys, odos paraudimas ir kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos);
- jeigu vartojate cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- jeigu vartojate pimozido (juo gydomi psichikos sutrikimai);
- jeigu vartojate kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai);
- jeigu vartojate eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos).

### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

#### **Pasakykite gydytojui, jeigu:**

- yra kepenų ar inkstų sutrikimų;
- sergate širdies liga, įskaitant širdies ritmo sutrikimą;
- kalio, kalcio ar magnio kiekis kraujyje nėra normalus;
- atsirado sunkių odos reakcijų (niežulys, odos paraudimas ar kvėpavimo pasunkėjimas).

#### **Kitų vaistų vartojimas**

**Nedelsdamas** pasakykite gydytojui, jei vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos), cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai), pimozido (juo gydomi psichikos sutrikimai), kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai) ar eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos), kadangi šių vaistų kartu su Diflucan vartoti negalima (žr. poskyrį „Diflucan vartoti negalima“).

Galima Diflucan ir kai kurių vaistų sąveika. Jei vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų, privalote apie tai pasakyti gydytojui.

- Rifampicino ar rifabutino (antibiotikų, kuriais gydomos infekcinės ligos).
- Alfentanilio, fentanilio (anestetikų).
- Amitriptilino, nortriptilino (antidepresantų).
- Amfotericino B, vorikonazolo (priešgrybelinių vaistų).
- Kraują skystinančių ir kraujo krešuliams atsirasti neleidžiančių vaistų (varfarino ar panašių preparatų).
- Benzodiazepinų (midazolamo, triazolamo ar panašių vaistų), kurių vartojama miegui pagerinti ar nerimui sumažinti.
- Karbamazepino, fenitoino (jų vartojama nuo traukulių).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino ir losartano (jų vartojama nuo hipertenzijos, t. y. didelio kraujospūdžio ligos).
- Ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo ar takrolimuzo (jų vartojama persodinto organo atmetimo profilaktikai).
- Ciklofosfamido, žiemės alkaloidų (vinkristino, vinblastino ar panašių vaistų), kuriais gydomas vėžys.
- Halofantrino (juo gydoma maliarija).
- Statinų (atorvastatino, simvastatino ir fluvastatino ar panašių vaistų), kuriais mažinamas per didelis cholesterolio kiekis.
- Metadono (juo malšinamas skausmas).
- Celekoksibo, flurbiprofeno, naprokseno, ibuprofeno, lornoksikamo, meloksikamo, diklofenako (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, NVNU).
- Geriamųjų kontraceptikų.
- Prednizono (steroido).
- Zidovudino (dar vadinamo AZT), sakvinaviro (jo vartoja ŽIV infekuoti ligoniai).

- Vaistų nuo diabeto, tokių kaip chlorpropamidas, glibenklamidas, glipizidas ar tolbutamidas.
- Teofilino (jo vartojama astmai kontroliuoti).
- Vitamino A (maisto papildo).

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant išgytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Diflucan vartojimas su maistu ir gėrimais**

Geriausia vaistą kasdien gerti tuo pačiu metu. Diflucan galima vartoti valgant arba nevalgant.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar maitinate krūtimi, pasakykite gydytojui. Nėštumo ir žindymo laikotarpiu Diflucan galima vartoti tik gydytojo leidimu.

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuojant ar valdant mechanizmus būtina turėti omenyje, kad Diflucan kartais gali sukelti galvos svaigimą ar traukulius.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Diflucan medžiagas**

Diflucan geriamojo tirpalo sudėtyje yra sacharozės (cukraus)

- Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- 10 ml dozėje yra 1,3 g cukraus. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams.
- Gali kenkti dantims, jei vaistas vartojamas ilgai (pvz., 2 savaites ar ilgiau).

Diflucan geriamojo tirpalo sudėtyje yra glicerolio. Glycerolis gali sukelti galvos skausmą, skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

## **3. KAIP VARTOTI DIFLUCAN**

**Savo vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Toliau pateikiamas įprastinis dozavimas gydant įvairias infekcines ligas.

Geriausia vartoti tuo pačiu dienos metu.

### **Suaugę žmonės**

| <b>Sutrikimas</b>                                    | <b>Dozė</b>                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kriptokokinio meningito gydymas                      | Pirmąją parą vartojama 400 mg dozė, po to 6-8 savaites ar ilgiau (jei reikia) vieną kartą per parą vartojama 200-400 mg dozė. Kartais dozė didinama iki 800 mg. |
| Kriptokokinio meningito pasikartojimo profilaktika   | 200 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol gydymą nurodoma nutraukti.                                                                                            |
| Kokcididomikozės gydymas                             | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą 11-24 mėnesius arba ilgiau, jeigu reikia. Kartais dozė didinama iki 800 mg.                                                |
| Balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga   | Pirmąją parą vartojama 800 mg dozė, po to vieną kartą per parą vartojama 400 mg dozė tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                |
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos gydymas | 200-400 mg dozė pirmąją parą, po to 100-200 mg tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                      |

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gleivinės pienligė (dozė priklauso nuo infekcijos vietos)                                                          | 50-400 mg dozė vieną kartą per parą 7-30 dienų tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                                                                                                                                                                          |
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos pasikartojimo profilaktika                                            | 100-200 mg dozė vieną kartą per parą arba 200 mg dozė 3 kartus per savaitę tol, kol išlieka infekcinės ligos pasikartojimo rizika.                                                                                                                                                                                  |
| Lyties organų pienligė                                                                                             | Vartojama vienkartinė 150 mg dozė.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Makšties infekcinės ligos profilaktika                                                                             | 150 mg dozė kas trečią parą, iš viso suvartojamos 3 dozės (1, 4 ir 7 dieną), po to vaisto vartojama vieną kartą per savaitę tol, kol išlieka infekcinės ligos atsiradimo rizika.                                                                                                                                    |
| Grybelių sukelta infekcinė odos ir nagų liga                                                                       | Atsižvelgiant į infekcinės ligos vietą, 50 mg dozė vieną kartą per parą, 150 mg dozė vieną kartą per savaitę, 300-400 mg dozė vieną kartą per savaitę 1-4 savaites (grybelių sukelta pėdų infekcinė liga gali būti gydoma iki 6 savaičių, nagų infekcinė liga gydoma tol, kol vietoj infekuoto nago užauga naujas). |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai) | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol išlieka infekcinės ligos atsiradimo rizika.                                                                                                                                                                                                                           |

### 12-17 metų paaugliai

Vartokite gydytojo nurodytą dozę (jis gali skirti arba suaugusiems žmonėms, arba vaikams rekomenduojamas dozes).

### Ne vyresni kaip 11 metų vaikai

Didžiausia paros dozė vaikams yra 400 mg.

Dozė apskaičiuojama remiantis vaiko kūno svoriu kilogramais.

| Sutrikimas                                                                                                                            | Paros dozė                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gleivinės pienligė ir balkšvagrybių sukelta gerklės infekcinė liga (dozė ir gydymo trukmė priklauso nuo infekcijos sunkumo ir vietos) | Vartojama 3 mg/kg kūno svorio dozė (pirmąją dieną gali reikėti vartoti 6 mg/kg kūno svorio dozę) |
| Kriptokokinis meningitas ar balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga                                                        | Vartojama 6-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai)                         | Vartojama 3-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |

### 0-4 savaičių vaikų gydymas

#### 3-4 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 2 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 48 valandas.

#### Jaunesnių kaip 2 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 3 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 72 valandas.

Kartais gydytojas gali skirti kitokią nei čia nurodyta dozę. Vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Senyvi žmonės

Jeigu inkstų veikla nesutrikusi, vartojama įprastinė suaugusiems žmonėms skiriama dozė.

### Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Gydytojas, atsižvelgdamas į inkstų funkciją, dozę gali keisti.

### **Pavartojus per didelę Diflucan dozę**

Jeigu išgersite per daug Diflucan, galite pasijusti blogai. Nedelsdamas kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Galimi perdozavimo simptomai yra nesamų daiktų girdėjimas, matymas, jutimas ar galvojimas apie juos (haliucinacijos ir paranoidinis elgesys). Gali reikėti pradėti simptominių gydymą (imtis palaikomųjų priemonių ir, jei reikia, plauti skrandį).

### **Pamiršus pavartoti Diflucan**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote išgerti dozę, ją suvartokite kiek įmanoma greičiau. Jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, pamirštą dozę praleiskite.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Diflucan, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedaugeliui žmonių atsiranda **alerginių reakcijų**, tačiau sunki alerginė reakcija pasireiškia retai. Jei Jums atsiras bet kuris iš išvardytų simptomų, **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

- Staiga atsiradęs švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar krūtinės spaudimas.
- Akių vokų, veido ar lūpų patinimas.
- Viso kūno niežulys, odos paraudimas ar niežtinčių raudonų dėmių atsiradimas.
- Odos išbėrimas.
- Sunki odos reakcija, pvz., pūslių atsiradimą sukeliantis išbėrimas (toks poveikis galimas burnoje ir liežuvyje).

Diflucan gali sutrikdyti kepenų veiklą. Galimi kepenų sutrikimo požymiai yra:

- nuovargis;
- apetito netekimas;
- vėmimas;
- odos ar akių baltymų pageltimas (gelta).

Jeigu atsiranda bet kuris paminėtas poveikis, nutraukite Diflucan vartojimą ir **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

### **Kitoks šalutinis poveikis**

Be to, jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardytas dažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 100 vaisto vartojančių žmonių).

- Galvos skausmas.
- Nemalonūs pojūtis skrandyje, viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
- Kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Išbėrimas.

Toliau išvardytas nedažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 1 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (oda gali tapti blyški, gali atsirasti silpnumas ar dusulys).
- Apetito sumažėjimas.
- Negalėjimas miegoti, svaigulio pojūtis.
- Traukuliai, galvos svaigimas, sukimosi pojūtis, dilgčiojimas ar tirpimas, skonio pojūčio pokytis.
- Vidurių užkietėjimas, virškinimo pasunkėjimas, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas.
- Raumenų skausmas.
- Kepenų pažeidimas ir odos bei akių pageltimas (gelta).
- Randų ir pūslių atsiradimas (dilgėlinė), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas.
- Nuovargis, bendrasis negalavimas, karščiavimas.

Toliau išvardytas retas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 10 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Mažesnis nei normalus baltųjų kraujo ląstelių (šios ląstelės padeda kovoti su infekcija) ir kraujavimą stabdyti padedančių kraujo ląstelių kiekis.
- Odos nusidažymas raudona ar violetine spalva (tokį poveikį gali sukelti mažas trombocitų kiekis kraujyje), kitų kraujo ląstelių pokytis.
- Kraujo cheminių medžiagų pokytis (didelis cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje).
- Maža kalio koncentracija kraujyje.
- Drebulys.
- Nenormali elektrokardiograma (EKG), širdies plakimo dažnio ar ritmo pokytis.
- Kepenų nepakankamumas.
- Alerginės reakcijos (kartais sunkios), įskaitant išplitusį išbėrimą pūslėmis ir odos lupimąsi, sunkias odos reakcijas ir lūpų ar veido patinimą.
- Plaukų slinkimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **5. KAIP LAIKYTI DIFLUCAN**

- Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant buteliuko po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Diflucan vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Atidarius buteliuką, Diflucan reikia suvartoti per 30 dienų.
- Pastebėjus matomų gedimo požymių (pvz.: neįprastas kvapas, pakitusi vaisto spalva, matomos dalelės arba kristalai), vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. KITA INFORMACIJA**

### **Diflucan sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.
- Pagalbinės medžiagos: sacharozė, glicerolis 85%, išgrynintas vanduo, citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas, skysta vyšnių skonio kvapioji medžiaga

### **Diflucan išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Diflucan skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas, už vandenį šiek tiek klampesnis tirpalas, tiekiamas gintaro spalvos stikliniame buteliuke su užsukamu dangteliu, buteliuke yra 750 mg flukonazolo. Pakuotėje yra 150 ml..

### **Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm-DD}**

Naujausia pakuotės lapelio redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

**Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai**

**Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### Lapelio turinys

1. Kas yra Diflucan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Diflucan
3. Kaip vartoti Diflucan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Diflucan
6. Kita informacija

## 1. KAS YRA DIFLUCAN IR KAM JIS VARTOJAMAS

Diflucan yra vienas iš priešgrybelinių vaistų grupės vaistų. Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.

Diflucan vartojama grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti bei balkšvagrybių infekcijos profilaktikai. Dažniausia grybelių infekcijos priežastis yra mieliagrybiai, vadinami balkšvagrybiais.

### Suaugę žmonės

Gydytojas šio vaisto Jums gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Kriptokokinis meningitas – grybelinė smegenų infekcija.
- Kokcidioidomikozė- plaučių bronchų sistemos liga.
- Balkšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).
- Lyties organų pienligė (makšties ar varpos infekcinė liga).
- Odos infekcinė liga, pvz., grybelių sukelta pėdų, kūno ar blauzdų liga, nagų infekcinė liga.

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui
- Siekdamas neleisti pasikartoti gleivinės pienligei
- Siekdamas neleisti pasikartoti makšties pienligei
- Siekdamas neleisti atsirasti balkšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).

### Vaikai ir paaugliai (0 – 17 metų)

Gydytojas šio vaisto gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).
- Balkšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Kriptokokinis meningitas – grybelinė smegenų infekcija.

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti atsirasti balkšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).
- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui.

## **2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT DIFLUCAN**

### **Diflucan vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) flukonazolui, kitiems vaistams nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų arba bet kuriai pagalbinei Diflucan medžiagai. Galimi simptomai yra niežulys, odos paraudimas ir kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos);
- jeigu vartojate cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- jeigu vartojate pimoizido (juo gydomi psichikos sutrikimai);
- jeigu vartojate kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai);
- jeigu vartojate eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos).

### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

#### **Pasakykite gydytojui, jeigu:**

- yra kepenų ar inkstų sutrikimų;
- sergate širdies liga, įskaitant širdies ritmo sutrikimą;
- kalio, kalcio ar magnio kiekis kraujyje nėra normalus;
- atsirado sunkių odos reakcijų (niežulys, odos paraudimas ar kvėpavimo pasunkėjimas).

#### **Kitų vaistų vartojimas**

**Nedelsdamas** pasakykite gydytojui, jei vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos), cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai), pimoizido (juo gydomi psichikos sutrikimai), kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai) ar eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos), kadangi šių vaistų kartu su Diflucan vartoti negalima (žr. poskyrį „Diflucan vartoti negalima“).

Galima Diflucan ir kai kurių vaistų sąveika. Jei vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų, privalote apie tai pasakyti gydytojui.

- Rifampicino ar rifabutino (antibiotikų, kuriais gydomos infekcinės ligos).
- Alfentanilio, fentanilio (anestetikų).
- Amitriptilino, nortriptilino (antidepresantų).
- Amfotericino B, vorikonazolo (priešgrybelinių vaistų).
- Kraują skystinančių ir kraujo krešuliams atsirasti neleidžiančių vaistų (varfarino ar panašių preparatų).
- Benzodiazepinų (midazolamo, triazolamo ar panašių vaistų), kurių vartojama miegui pagerinti ar nerimui sumažinti.
- Karbamazepino, fenitoino (jų vartojama nuo traukulių).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino ir losartano (jų vartojama nuo hipertenzijos, t. y. didelio kraujospūdžio ligos).
- Ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo ar takrolimuzo (jų vartojama persodinto organo atmetimo profilaktikai).
- Ciklofosfamido, žiemės alkaloidų (vinkristino, vinblastino ar panašių vaistų), kuriais gydomas vėžys.
- Halofantrino (juo gydoma maliarija).
- Statinų (atorvastatino, simvastatino ir fluvastatino ar panašių vaistų), kuriais mažinamas per didelis cholesterolio kiekis.
- Metadono (juo malšinamas skausmas).

- Celekoksibo, flurbiprofeno, naprokseno, ibuprofeno, lornoksikamo, meloksikamo, diklofenako (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, NVNU).
- Geriamųjų kontraceptikų.
- Prednizono (steroido).
- Zidovudino (dar vadinamo AZT), sakvinaviro (jo vartoja ŽIV infekuoti ligoniai).
- Vaistų nuo diabeto, tokių kaip chlorpropamidas, glibenklamidas, glipizidas ar tolbutamidas.
- Teofilino (jo vartojama astmai kontroliuoti).
- Vitamino A (maisto papildas).

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Diflucan vartojimas su maistu ir gėrimais**

Geriausia vaistą kasdien gerti tuo pačiu metu. Diflucan galima vartoti valgant arba nevalgant.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar maitinate krūtimi, pasakykite gydytojui. Nėštumo ir žindymo laikotarpiu Diflucan galima vartoti tik gydytojo leidimu.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuojant ar valdant mechanizmus būtina turėti omenyje, kad Diflucan kartais gali sukelti galvos svaigimą ar traukulius.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Diflucan medžiagas**

Diflucan geriamosios suspensijos sudėtyje yra sacharozės (cukraus)

- Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.
- 10 ml dozėje yra 5,6 g cukraus. Būtina atsižvelgti cukriniu diabetu sergantiems pacientams.
- Gali kenkti dantims, jei vaistas vartojamas ilgai (pvz., 2 savaites ar ilgiau).

## **3. KAIP VARTOTI DIFLUCAN**

**Savo vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas.** Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Geriausia vartoti tuo pačiu dienos metu.

Toliau pateikiamas įprastinis dozavimas gydant įvairias infekcines ligas.

### **Suaugę žmonės**

| <b>Sutrikimas</b>                                  | <b>Dozė</b>                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kriptokokinio meningito gydymas                    | Pirmąją parą vartojama 400 mg dozė, po to 6-8 savaites ar ilgiau (jei reikia) vieną kartą per parą vartojama 200-400 mg dozė. Kartais dozė didinama iki 800 mg. |
| Kriptokokinio meningito pasikartojimo profilaktika | 200 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol gydymą nurodoma nutraukti.                                                                                            |
| Kokcididomikozės gydymas                           | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą 11-24 mėnesius arba ilgiau, jeigu reikia. Kartais dozė didinama iki 800 mg.                                                |
| Balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga | Pirmąją parą vartojama 800 mg dozė, po to vieną kartą per parą vartojama 400 mg dozė tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                |

|                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos gydymas                                                               | 200-400 mg dozė pirmąją parą, po to 100-200 mg tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                                                                                                                                                                          |
| Gleivinės pienligė (dozė priklauso nuo infekcijos vietos)                                                          | 50-400 mg dozė vieną kartą per parą 7-30 dienų tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                                                                                                                                                                          |
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos pasikartojimo profilaktika                                            | 100-200 mg dozė vieną kartą per parą arba 200 mg dozė 3 kartus per savaitę tol, kol išlieka infekcinės ligos pasikartojimo rizika.                                                                                                                                                                                  |
| Lyties organų pienligė                                                                                             | Vartojama vienkartinė 150 mg dozė.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Makšties infekcinės ligos profilaktika                                                                             | 150 mg dozė kas trečią parą, iš viso suvartojamos 3 dozės (1, 4 ir 7 dieną), po to vaisto vartojama vieną kartą per savaitę tol, kol išlieka infekcinės ligos atsiradimo rizika.                                                                                                                                    |
| Grybelių sukelta infekcinė odos ir nagų liga                                                                       | Atsižvelgiant į infekcinės ligos vietą, 50 mg dozė vieną kartą per parą, 150 mg dozė vieną kartą per savaitę, 300-400 mg dozė vieną kartą per savaitę 1-4 savaites (grybelių sukelta pėdų infekcinė liga gali būti gydoma iki 6 savaičių, nagų infekcinė liga gydoma tol, kol vietoj infekuoto nago užauga naujas). |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai) | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol išlieka infekcinės ligos atsiradimo rizika.                                                                                                                                                                                                                           |

### 12-17 metų paaugliai

Vartokite gydytojo nurodytą dozę (jis gali skirti arba suaugusiems žmonėms, arba vaikams rekomenduojamas dozes).

### Ne vyresni kaip 11 metų vaikai

Didžiausia paros dozė vaikams yra 400 mg.

Dozė apskaičiuojama remiantis vaiko kūno svoriu kilogramais.

| Sutrikimas                                                                                                                            | Paros dozė                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gleivinės pienligė ir balkšvagrybių sukelta gerklės infekcinė liga (dozė ir gydymo trukmė priklauso nuo infekcijos sunkumo ir vietos) | Vartojama 3 mg/kg kūno svorio dozė (pirmąją dieną gali reikėti vartoti 6 mg/kg kūno svorio dozė) |
| Kriptokokinis meningitas ar balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga                                                        | Vartojama 6-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai)                         | Vartojama 3-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |

### 0-4 savaičių vaikų gydymas

#### 3-4 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 2 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 48 valandas.

#### Jaunesnių kaip 2 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 3 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 72 valandas.

Kartais gydytojas gali skirti kitokią nei čia nurodyta dozę. Vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Senyvi žmonės

Jeigu inkstų veikla nesutrikusi, vartojama įprastinė suaugusiems žmonėms skiriama dozė.

### **Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi**

Gydytojas, atsižvelgdamas į inkstų funkciją, dozę gali keisti.

### **Tirpinimo instrukcijos**

Rekomenduojama, kad prieš Jums duodamas vaistinėkas pats paruoštų Diflucan geriamąją suspensiją. Instrukcija pateikiama pakuotės lapelio skyriuje skirtame sveikatos priežiūros specialistams.

### **Vartojimo instrukcija**

Kiekvieną kartą prieš vartojant, uždarytą buteliuką su suspensija gerai pakratykite.

### **Švirkšto naudojimo instrukcijos vaikams**

Paruoštą suspensiją gerai pakratykite.

1. Atidarykite buteliuką (nuimkite apsauginį dangtelį).
2. Įspauskite ant švirkšto uždėtą adapterį į buteliuko kaklelį (1, 2 – žr. paveikslėlį Nr. 1).
3. Apverskite buteliuką su švirkštu ir ištraukite gydytojo paskirtą suspensijos kiekį (žr. paveikslėlį Nr. 2). Padalos ant švirkšto rodo mililitrus.

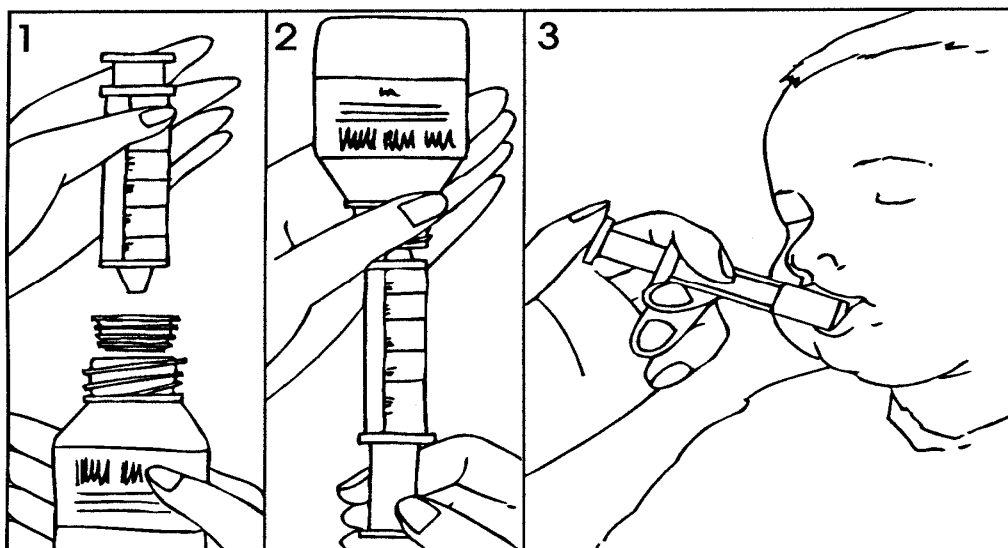
Vaikams didžiausia paros dozė yra 400mg (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Diflucan“).

4. Nuimkite švirkštą nuo buteliuko.

5. Mažesniems vaikams vaistinį preparatą švirkštu galima sušvirkšti tiesiai į burną. Vartojimo metu vaikas turi būti vertikalioje padėtyje. Švirkšto galą nukreipkite už skruosto. Lėtai sušvirkškite suspensiją vaikui į burną (žr. paveikslėlį Nr. 3). Vyresniems vaikams suspensiją galima suleisti į šaukštą ir sugirdyti.

6. Po naudojimo švirkštą išplaukite.

7. Buteliuką uždarykite apsauginiu dangteliu. Adapteris gali likti buteliuko kaklelyje.



### **Pavartojus per didelę Diflucan dozę**

Jeigu išgersite per daug Diflucan, galite pasijusti blogai. Nedelsdamas kreipkitės į gydytoją arba artimiausios ligoninės skubios pagalbos skyrių. Galimi perdozavimo simptomai yra nesamų daiktų girdėjimas, matymas, jutimas ar galvojimas apie juos (haliucinacijos ir paranoidinis elgesys). Gali reikėti pradėti simptominių gydymą (imtis palaikomųjų priemonių ir, jei reikia, plauti skrandį).

### **Pamiršus pavartoti Diflucan**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu pamiršote išgerti dozę, ją suvartokite kiek įmanoma greičiau. Jei jau beveik laikas gerti kitą dozę, pamirštą dozę praleiskite.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

#### 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Diflucan, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedaugeliui žmonių atsiranda **alerginių reakcijų**, tačiau sunki alerginė reakcija pasireiškia retai. Jei Jums atsiras bet kuris iš išvardytų simptomų, **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

- Staiga atsiradęs švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar krūtinės spaudimas.
- Akių vokų, veido ar lūpų patinimas.
- Viso kūno niežulys, odos paraudimas ar niežtinčių raudonų dėmių atsiradimas.
- Odos išbėrimas.
- Sunki odos reakcija, pvz., pūslių atsiradimą sukeliantis išbėrimas (toks poveikis galimas burnoje ir liežuvyje).

Diflucan gali sutrikdyti kepenų veiklą. Galimi kepenų sutrikimo požymiai yra:

- nuovargis;
- apetito netekimas;
- vėmimas;
- odos ar akių baltymų pageltimas (gelta).

Jeigu atsiranda bet kuris paminėtas poveikis, nutraukite Diflucan vartojimą ir **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

##### **Kitoks šalutinis poveikis**

Be to, jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardytas dažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 100 vaisto vartojančių žmonių).

- Galvos skausmas.
- Nemalonus pojūtis skrandyje, viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
- Kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Išbėrimas.

Toliau išvardytas nedažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 1 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (oda gali tapti blyški, gali atsirasti silpnumas ar dusulys).
- Apetito sumažėjimas.
- Negalėjimas miegoti, svaigulio pojūtis.
- Traukuliai, galvos svaigimas, sukimosi pojūtis, dilgčiojimas ar tirpimas, skonio pojūčio pokytis.
- Vidurių užkietėjimas, virškinimo pasunkėjimas, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas.
- Raumenų skausmas.
- Kepenų pažeidimas ir odos bei akių pageltimas (gelta).
- Randų ir pūslių atsiradimas (dilgėlinė), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas.
- Nuovargis, bendrasis negalavimas, karščiavimas.

Toliau išvardytas retas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 10 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Mažesnis nei normalus baltųjų kraujo ląstelių (šios ląstelės padeda kovoti su infekcija) ir kraujavimą stabdyti padedančių kraujo ląstelių kiekis.
- Odos nusidažymas raudona ar violetine spalva (tokį poveikį gali sukelti mažas trombocitų kiekis kraujyje), kitų kraujo ląstelių pokytis.
- Kraujo cheminių medžiagų pokytis (didelis cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje).
- Maža kalio koncentracija kraujyje.
- Drebulys.
- Nenormali elektrokardiograma (EKG), širdies plakimo dažnio ar ritmo pokytis.
- Kepenų nepakankamumas.
- Alerginės reakcijos (kartais sunkios), įskaitant išplitusį išbėrimą pūslelėmis ir odos lupimąsi, sunkias odos reakcijas ir lūpų ar veido patinimą.
- Plaukų slinkimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## 5. KAIP LAIKYTI DIFLUCAN

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Diflucan vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Milteliai geriamajai suspensijai (60 ml buteliukas). Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Milteliai geriamajai suspensijai (175 ml buteliukas). Buteliuką laikyti sandariai uždarytą. Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
- Paruoštą suspensiją laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje, negalima užšaldyti.
- Paruoštą suspensiją tinka vartoti tik 28 dienas.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

### Diflucan sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, koloidinis silicio dioksidas, bevandenis, titano dioksidas (E171), ksantano lipai, natrio citratas, bevandenė citrinų rūgštis, natrio benzoatas, natūrali apelsinų skonio kvapioji medžiaga (sudėtyje yra apelsinų eterinio aliejaus ir maltodekstrino)

### Diflucan 10 mg/ml ir 40 mg/ml miltelių geriamajai suspensijai išvaizda ir kiekis pakuotėje

#### 60 ml buteliukas

- Diflucan 10 mg/ml ir 40 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai yra baltos arba beveik baltos spalvos, kuriuos ištirpinus vandenyje (kaip nurodyta sveikatos priežiūros specialistams pakuotės lapelyje) paruošiama apelsinų skonio suspensija, kurioje yra atitinkamai 10 mg/ml arba 40 mg/ml flukonozolo.
- Kiekviename buteliuke vandens ir miltelių mišinys sudaro 35 ml suspensijos.
- 5 ml matavimo šaukštas ir (arba) 5 ml dozavimo švirkštas su išspaudžiamu buteliuko adapteriu gali taip pat būti tiekiamas tiksliai dozei pamatuoti.

#### 175 ml buteliukas

- Diflucan 10 mg/ml milteliai geriamajai suspensijai yra baltos arba beveik baltos spalvos, kuriuos ištirpinus vandenyje (kaip nurodyta sveikatos priežiūros specialistams pakuotės lapelyje) paruošiama apelsinų skonio suspensija, kurioje yra 10 mg/ml flukonozolo.
- Kiekviename buteliuke vandens ir miltelių mišinys sudaro 100 ml suspensijos.
- Taip pat tiekama matavimo taurelė tiksliai dozei pamatuoti.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm-DD}**  
Naujausia pakuotės lapelio redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)  
[[rašyti nacionalinius duomenis]

---

### **Tirpinimo instrukcijos**

Ištirpinus miltelius, paruošiama baltos arba beveik baltos spalvos apelsinų skonio suspensija.

#### **60 ml buteliukas**

1. Stuktelėkite buteliuką, kad atpalaiduotumėte miltelius.
2. Įpilkite nedidelį kiekį vandens ir stipriai pakratykite. Įpilkite vandens iki ant buteliuko esančios žymos (tai atitinka 24 ml įpilto vandens).
3. Stipriai kratykite 1-2 minutes, kad susidarytų homogeniška suspensija.
4. Buteliuko etiketėje užrašykite suspensijos paruošimo datą (paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 28 paros).

#### **175 ml buteliukas**

1. Stuktelėkite buteliuką, kad atpalaiduotumėte miltelius.
2. Pamatuokite 66 ml negazuoto vandens ir vandenį įpilkite į buteliuką.
3. Stipriai kratykite 1-2 minutes, kad susidarytų homogeniška suspensija.
4. Buteliuko etiketėje užrašykite suspensijos paruošimo datą (paruoštos suspensijos tinkamumo laikas – 28 paros).

## PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

### **Diflucan ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 2 mg/ml infuzinis tirpalas**

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

Flukonazolas

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Lapelio turinys**

1. Kas yra Diflucan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Diflucan
3. Kaip vartoti Diflucan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Diflucan
6. Kita informacija

### **1. KAS YRA DIFLUCAN IR KAM JIS VARTOJAMAS**

Diflucan yra vienas iš priešgrybelinių vaistų grupės vaistų. Veiklioji medžiaga yra flukonazolas.

Diflucan vartojama grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti bei balkšvagrybių infekcijos profilaktikai. Dažniausia grybelių infekcijos priežastis yra mieliagrybiai, vadinami balkšvagrybiais.

#### **Suaugę žmonės**

Gydytojas šio vaisto Jums gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Kriptokokinis meningitas – grybelinė smegenų infekcija.
- Kokcidioidomikozė- plaučių bronchų sistemos liga.
- Balkšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui
- Siekdamas neleisti pasikartoti gleivinės pienligei
- Siekdamas neleisti atsirasti balkšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).

#### **Vaikai ir paaugliai (0 – 17 metų)**

Gydytojas šio vaisto gali skirti toliau išvardytoms grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti.

- Gleivinės pienligė (burnos ar gerklės infekcinė liga).
- Balkšvagrybių sukelta kraujo, kūno organų (pvz., širdies, plaučių) ar šlapimo takų infekcinė liga.
- Kriptokokinis meningitas – grybelinė smegenų infekcija.

Be to, gydytojas gali skirti Diflucan toliau išvardytais atvejais.

- Siekdamas neleisti atsirasti balkšvagrybių sukeltai infekcinei ligai (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai).
- Siekdamas neleisti pasikartoti kriptokokiniam meningitui.

## 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT DIFLUCAN

### **Diflucan vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) flukonazolui, kitiems vaistams nuo grybelių sukeltų infekcinių ligų arba bet kuriai pagalbinei Diflucan medžiagai. Galimi simptomai yra niežulys, odos paraudimas ir kvėpavimo pasunkėjimas;
- jeigu vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos);
- jeigu vartojate cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai);
- jeigu vartojate pimozido (juo gydomi psichikos sutrikimai);
- jeigu vartojate kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai);
- jeigu vartojate eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos).

### **Specialių atsargumo priemonių reikia**

#### **Pasakykite gydytojui, jeigu:**

- yra kepenų ar inkstų sutrikimų;
- sergate širdies liga, įskaitant širdies ritmo sutrikimą;
- kalio, kalcio ar magnio kiekis kraujyje nėra normalus;
- atsirado sunkių odos reakcijų (niežulys, odos paraudimas ar kvėpavimo pasunkėjimas).

#### **Kitų vaistų vartojimas**

**Nedelsdamas** pasakykite gydytojui, jei vartojate astemizolo ar terfenadino (antihistamininių vaistų nuo alergijos), cisaprido (juo gydomi skrandžio sutrikimai), pimozido (juo gydomi psichikos sutrikimai), kvinidino (juo gydomi širdies ritmo sutrikimai) ar eritromicino (antibiotiko, kuriuo gydomos infekcinės ligos), kadangi šių vaistų kartu su Diflucan vartoti negalima (žr. poskyrį „Diflucan vartoti negalima“).

Galima Diflucan ir kai kurių vaistų sąveika. Jei vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų, privalote apie tai pasakyti gydytojui.

- Rifampicino ar rifabutino (antibiotikų, kuriais gydomos infekcinės ligos).
- Alfentanilio, fentanilio (anestetikų).
- Amitriptilino, nortriptilino (antidepresantų).
- Amfotericino B, vorikonazolo (priešgrybelinių vaistų).
- Kraują skystinančių ir kraujo krešuliams atsirasti neleidžiančių vaistų (varfarino ar panašių preparatų).
- Benzodiazepinų (midazolamo, triazolamo ar panašių vaistų), kurių vartojama miegui pagerinti ar nerimui sumažinti.
- Karbamazepino, fenitoino (jų vartojama nuo traukulių).
- Nifedipino, isradipino, amlodipino, felodipino ir losartano (jų vartojama nuo hipertenzijos, t. y. didelio kraujospūdžio ligos).
- Ciklosporino, everolimuzo, sirolimuzo ar takrolimuzo (jų vartojama persodinto organo atmetimo profilaktikai).
- Ciklofosfamido, žiemės alkaloidų (vinkristino, vinblastino ar panašių vaistų), kuriais gydomas vėžys.
- Halofantrino (juo gydoma maliarija).
- Statinų (atorvastatino, simvastatino ir fluvastatino ar panašių vaistų), kuriais mažinamas per didelis cholesterolio kiekis.
- Metadono (juo malšinamas skausmas).
- Celekoksibo, flurbiprofeno, naprokseno, ibuprofeno, lornoksikamo, meloksikamo, diklofenako (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, NVNU).
- Geriamųjų kontraceptikų.
- Prednizono (steroido).
- Zidovudino (dar vadinamo AZT), sakvinaviro (jo vartoja ŽIV infekuoti ligoniai).
- Vaistų nuo diabeto, tokių kaip chlorpropamidas, glibenklamidas, glipizidas ar tolbutamidas.
- Teofilino (jo vartojama astmai kontroliuoti).
- Vitamino A (maisto papildo).

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, planuojate pastoti ar maitinate krūtimi, pasakykite gydytojui. Nėštumo ir žindymo laikotarpiu Diflucan galima vartoti tik gydytojo leidimu.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vairuojant ar valdant mechanizmus būtina turėti omenyje, kad Diflucan kartais gali sukelti galvos svaigimą ar traukulius.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Diflucan medžiagas**

Viename mililitre Diflucan yra 0,154 mmol natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

## **3. KAIP VARTOTI DIFLUCAN**

Šio vaisto Jums lėtai suleis į veną (sulašins) gydytojas arba slaugytojas. Diflucan yra tirpalas, jo skiesti nereikia. Šio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje pateikiama daugiau informacijos sveikatos priežiūros specialistams.

Toliau pateikiamas įprastinis dozavimas gydant įvairias infekcines ligas. Jei abejojate, kodėl Jums skiriama Diflucan, klauskite gydytojo arba slaugytojo.

### **Suaugę žmonės**

| <b>Sutrikimas</b>                                                                                                  | <b>Dozė</b>                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kriptokokinio meningito gydymas                                                                                    | Pirmąją parą vartojama 400 mg dozė, po to 6-8 savaites ar ilgiau (jei reikia) vieną kartą per parą vartojama 200-400 mg dozė. Kartais dozė didinama iki 800 mg. |
| Kriptokokinio meningito pasikartojimo profilaktika                                                                 | 200 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol gydymą nurodoma nutraukti.                                                                                            |
| Kokcidioidomikozės gydymas                                                                                         | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą 11-24 mėnesius arba ilgiau, jeigu reikia. Kartais dozė didinama iki 800 mg.                                                |
| Balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga                                                                 | Pirmąją parą vartojama 800 mg dozė, po to vieną kartą per parą vartojama 400 mg dozė tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                |
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos gydymas                                                               | 200-400 mg dozė pirmąją parą, po to 100-200 mg tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                      |
| Gleivinės pienligė (dozė priklauso nuo infekcijos vietos)                                                          | 50-400 mg dozė vieną kartą per parą 7-30 dienų tol, kol gydytojas nurodo nutraukti gydymą.                                                                      |
| Burnos ar gerklės gleivinės infekcinės ligos pasikartojimo profilaktika                                            | 100-200 mg dozė vieną kartą per parą arba 200 mg dozė 3 kartus per savaitę tol, kol išlieka infekcinės ligos pasikartojimo rizika.                              |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai) | 200-400 mg dozė vieną kartą per parą tol, kol išlieka infekcinės ligos atsiradimo rizika.                                                                       |

### **12-17 metų paaugliai**

Vartokite gydytojo nurodytą dozę (jis gali skirti arba suaugusiems žmonėms, arba vaikams rekomenduojamas dozes).

### Ne vyresni kaip 11 metų vaikai

Didžiausia paros dozė vaikams yra 400 mg.

Dozė apskaičiuojama remiantis vaiko kūno svoriu kilogramais.

| Sutrikimas                                                                                                                            | Paros dozė                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gleivinės pienligė ir balkšvagrybių sukelta gerklės infekcinė liga (dozė ir gydymo trukmė priklauso nuo infekcijos sunkumo ir vietos) | Vartojama 3 mg/kg kūno svorio dozė (pirmąją dieną gali reikėti vartoti 6 mg/kg kūno svorio dozę) |
| Kriptokokinis meningitas ar balkšvagrybių sukelta vidaus organų infekcinė liga                                                        | Vartojama 6-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |
| Balkšvagrybių sukeltos infekcinės ligos profilaktika (jei imuninė sistema yra nusilpusi ir neveikia tinkamai)                         | Vartojama 3-12 mg/kg kūno svorio dozė                                                            |

### 0-4 savaičių vaikų gydymas

#### 3-4 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 2 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 48 valandas.

#### Jaunesnių kaip 2 savaičių vaikų gydymas

Vartojama aukščiau paminėta dozė, tačiau ji geriama kas 3 dieną. Didžiausia dozė yra 12 mg/kg kūno svorio, ji vartojama kas 72 valandas.

Kartais gydytojas gali skirti kitokią nei čia nurodyta dozė. Vaistą visada vartokite tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Senyvi žmonės

Jeigu inkstų veikla nesutrikusi, vartojama įprastinė suaugusiems žmonėms skiriama dozė.

### Pacientai, kurių inkstų veikla sutrikusi

Gydytojas, atsižvelgdamas į inkstų funkciją, dozė gali keisti.

### Pavartojus per didelę Diflucan dozę

Jeigu manote, kad Jums galėjo būti sulašinta per didelė Diflucan dozė, nedelsdamas kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Galimi perdozavimo simptomai yra nesamų daiktų girdėjimas, matymas, jutimas ar galvojimas apie juos (haliucinacijos ir paranojinis elgesys).

### Pamiršus pavartoti Diflucan

Šio vaisto Jums bus lašinama atidžiai prižiūrint medicams, todėl dozės praleidimas nėra tikėtinas. Vis dėlto jei manote, kad praleidote dozę, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## 4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Diflucan, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedaugeliui žmonių atsiranda **alerginių reakcijų**, tačiau sunki alerginė reakcija pasireiškia retai. Jei Jums atsiras bet kuris iš išvardytų simptomų, **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

- Staiga atsiradęs švokštimas, kvėpavimo pasunkėjimas ar krūtinės spaudimas.
- Akių vokų, veido ar lūpų patinimas.
- Viso kūno niežulys, odos paraudimas ar niežtinčių raudonų dėmių atsiradimas.
- Odos išbėrimas.

- Sunki odos reakcija, pvz., pūslių atsiradimą sukeliantis išbėrimas (toks poveikis galimas burnoje ir liežuvyje).

Diflucan gali sutrikdyti kepenų veiklą. Galimi kepenų sutrikimo požymiai yra:

- nuovargis;
- apetito netekimas;
- vėmimas;
- odos ar akių baltymų pageltimas (gelta).

Jeigu atsiranda bet kuris paminėtas poveikis, nutraukite Diflucan vartojimą ir **nedelsdamas kreipkitės į gydytoją**.

### **Kitoks šalutinis poveikis**

Be to, jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau išvardytas dažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 100 vaisto vartojančių žmonių).

- Galvos skausmas.
- Nemalonus pojūtis skrandyje, viduriavimas, pykinimas, vėmimas.
- Kepenų funkciją rodančių kraujo tyrimų rodmenų padidėjimas.
- Išbėrimas.

Toliau išvardytas nedažnas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 1 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas (oda gali tapti blyški, gali atsirasti silpnumas ar dusulys).
- Apetito sumažėjimas.
- Negalėjimas miegoti, svaigulio pojūtis.
- Traukuliai, galvos svaigimas, sukimosi pojūtis, dilgčiojimas ar tirpimas, skonio pojūčio pokytis.
- Vidurių užkietėjimas, virškinimo pasunkėjimas, pilvo pūtimas, burnos džiūvimas.
- Raumenų skausmas.
- Kepenų pažeidimas ir odos bei akių pageltimas (gelta).
- Randų ir pūslių atsiradimas (dilgėlinė), niežulys, prakaitavimo sustiprėjimas.
- Nuovargis, bendrasis negalavimas, karščiavimas.

Toliau išvardytas retas šalutinis poveikis (atsiranda 1-10 iš 10 000 vaisto vartojančių žmonių).

- Mažesnis nei normalus baltųjų kraujo ląstelių (šios ląstelės padeda kovoti su infekcija) ir kraujavimą stabdyti padedančių kraujo ląstelių kiekis.
- Odos nusidažymas raudona ar violetine spalva (tokį poveikį gali sukelti mažas trombocitų kiekis kraujyje), kitų kraujo ląstelių pokytis.
- Kraujo cheminių medžiagų pokytis (didelis cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje).
- Maža kalio koncentracija kraujyje.
- Drebulys.
- Nenormali elektrokardiograma (EKG), širdies plakimo dažnio ar ritmo pokytis.
- Kepenų nepakankamumas.
- Alerginės reakcijos (kartais sunkios), įskaitant išplitusį išbėrimą pūslėmis ir odos lupimąsi, sunkias odos reakcijas ir lūpų ar veido patinimą.
- Plaukų slinkimas.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **5. KAIP LAIKYTI DIFLUCAN**

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant pakuotės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, Diflucan vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Stiklo buteliukai. Negalima užšaldyti.

- Plastikuoti PVC maišeliai. Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
- Vaistinis preparatas vartojamas vieną kartą. Atidarius pakuotę, nesuvartotą infuzinio tirpalo likutį būtina sunaikinti.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. KITA INFORMACIJA

### Diflucan infuzinio tirpalo sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra flukonazolas. Kiekviename mililitre yra 2 mg flukonazolo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, injekcinis vanduo ir natrio hidroksidas (pH koreguoti).

### Diflucan infuzinio tirpalo išvaizda ir kiekis pakuotėje

Diflucan yra skaidrus bespalvis tirpalas, kuriame nėra matomų dalelių.

Diflucan tiekiamas stiklo buteliukuose, kuriuose yra iš viso 50 mg, 100 mg, 200 mg ar 400 mg flukonazolo, arba plastikuotuose PVC maišeliuose (pakuotėje yra 1, 5, 10 ar 20 maišelių), kuriuose yra iš viso 200 mg ar 400 mg flukonazolo. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

**Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:**

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm-DD}**

Naujausia pakuotės lapelio redakcija pateikiama (Agentūros pavadinimas)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Į veną flukonazolo infuzuojama ne didesniu kaip 10 ml/min. greičiu. Diflucan pagamintas 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido infuzinio tirpalo pagrindu. 200 mg dozėje (100 ml buteliuke) yra po 15 mmol Na<sup>+</sup> ir Cl<sup>-</sup>. Diflucan yra praskiestas natrio chlorido tirpalas, todėl reikia apsvastyti skysčio infuzavimo greitį pacientams, kuriems ribojamas natrio arba vandens vartojimas.

Į veną infuzuojamas flukonazolo tirpalas suderinamas su toliau išvardytais tirpalais.

- 5% ir 20% gliukozės tirpalu
- Ringer'io tirpalu
- Hartman'o tirpalu
- Kalio chlorido tirpalu gliukozės tirpale
- 4,2% ir 5% natrio-vandenilio karbonato tirpalu
- 3,5% *Aminosyn* tirpalu
- 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido tirpalu
- Dialaflex (intraperitoninės dializės Soln 6,36% tirpalu).

Flukonazolą galima infuzuoti kartu su vienu iš aukščiau nurodytų skysčių jau funkcionuojančia infuzine sistema. Nors specifinio nesuderinamumo atvejų nenustatyta, flukonazolo prieš infuziją nerekomenduojama maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

Infuzinį tirpalą galima vartoti tik vieną kartą.

Mikrobiologiniu požiūriu, praskiestą preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jei paruoštas tirpalas nesuvartojamas iš karto, už preparato laikymo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas, tačiau paprastai paruoštas tirpalas laikomas ne ilgiau kaip 24 val. 2–8 °C temperatūroje, nebent skiesta kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Skiedimas turi būti atliekamas aseptinėmis sąlygomis. Prieš vartojimą tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nesimato dalelių ir ar nepakito spalva. Galima vartoti tik skaidrų tirpalą, kuriame nėra dalelių.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.